

# COVID-19, UMA VISÃO TRANSLACIONAL: *da pesquisa à clínica*



ORGANIZAÇÃO  
MARILEIA CHAVES ANDRADE

**FMIT** | Afya

FACULDADE DE MEDICINA DE ITAJUBÁ / AFYA

2021, O SEGUNDO ANO DA PANDEMIA

# COVID-19, UMA VISÃO TRANSLACIONAL: *da pesquisa à clínica*

2021, O SEGUNDO ANO DA PANDEMIA

ORGANIZAÇÃO

**MARILEIA CHAVES ANDRADE**



1ª Edição  
Belo Horizonte  
2021

C873 COVID-19 uma visão transacional [livro eletrônico] : da pesquisa à clínica – 2021, o segundo ano da pandemia / Organizadora Marileia Chaves Andrade. – Belo Horizonte, MG: Tradição Planalto, 2021. 154 p.: il.

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader  
Modo de acesso: World Wide Web  
ISBN 978-65-86268-25-6 (PDF)

11. Pandemia – Brasil. 2. Saúde pública. 3. Epidemiologia.  
I. Andrade, Marileia Chaves.

CDD: 614.5

Elaborado por: Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422  
Informação bibliográfica deste livro, conforme a NBR 6023:2002 da  
Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT)

Copyright © 2021

Todos os direitos reservados e protegidos pela Lei 9.610 de 19/02/1998.  
É permitida a reprodução parcial ou total desta obra desde que citada a fonte.

Editor Executivo

**Ricardo S. Gonçalves**

Editora e Organizadora

**Marileia Chaves Andrade**

Projeto Gráfico

**Tradição Planalto Produções Visuais e Editoriais**

Ilustrações

**Wilyan Pereira**

Produção

**Tradição Planalto Produções Visuais e Editoriais**

[www.tradicaoplanalto.com.br](http://www.tradicaoplanalto.com.br)

Tel.: +55 (31) 3226-2829

**Apresentação .....6**

**Prefácio .....8**

Capítulo 1

**Características Básicas do SARS-CoV-2 e Variantes..... 10**

Ludmilla Louise Cerqueira Maia Prates  
 Diego Patrick Soares Lopes  
 Victor Hugo Dantas Guimarães  
 Bruna Caldas  
 Marileia Chaves Andrade

Capítulo 2

**Considerações Gerais sobre as Repercussões da COVID-19 após 1 Ano de Pandemia .....24**

Suélen Ribeiro Miranda Pontes Duarte  
 Mariana Mendes da Silva  
 Gabriela de Souza Fernandes Diogo  
 Pablo Ribeiro Miranda Barbosa

Capítulo 3

**Perfil dos Indivíduos Infectados pelo SARS-CoV-2.....32**

Suélen Ribeiro Miranda Pontes Duarte  
 Mariana Mendes da Silva  
 Gabriela de Souza Fernandes Diogo  
 Pablo Ribeiro Miranda Barbosa

Capítulo 4

**Manifestações Neurológicas da COVID-19..... 40**

Lucas Porto Ferreira  
 Luiza Serafini Balestrassi  
 Tamiris Araújo Silva

Capítulo 5

**A Intrigante Relação do Eixo Neuro-Imuno-Microbiano com a COVID-19 ..... 51**

Marileia Chaves Andrade  
Rodolfo Souza de Faria  
Iara Silva Leite de Faria

Capítulo 6

**Hesitação Vacinal Durante a Pandemia da COVID-19 no Brasil..... 60**

Pedro Henrique Machado Teixeira  
Lucas Brites Siqueira  
Paulo José Oliveira Cortez  
Alex Bacadini França  
Luciano Magalhães Vitorino

Capítulo 7

**Eventos Adversos das Vacinas Contra a COVID-19: O Que Sabemos até o Momento ..... 71**

Vanderléa Aparecida Silva Gonzaga  
Renata Miranda  
Júlia Oliveira Carvalho dos Santos  
Luan Gabriel Silva Nascimento  
Gabriela Gonzaga

Capítulo 8

**Alterações Dermatológicas em Adultos Durante e Após a Infecção pelo SARS-CoV-2 na COVID-19 .....83**

Clarissa Santos de Carvalho Ribeiro  
Raissa Monteiro Silva  
Julia Gusmão Cardoso

Capítulo 9

**COVID-19 e Gravidez ..... 92**

Drauzio Oppenheimer  
Sthéfano Teixeira de Vilhena  
Márcio José Rosa Requeijo  
Lidinei José Alves  
Roger William Moraes Mendes

Capítulo 10

**O Impacto da Pandemia na Oncologia .....110**

Gerson Hiroshi Yoshinari Júnior  
Marina Moreira Costa Zorzetto  
Carlos Eduardo Kersul de Souza  
Harley Francisco de Oliveira

Capítulo 11

**Representação Social de Ansiedade entre Pessoas  
Idosas em Tempo de Pandemia pela COVID-19 ..... 118**

Guilherme Luís Nascimento Quintiliano  
José Vitor da Silva  
Felipe Ferreira de Sousa Nilo  
Pietro Teixeira Piazza  
Rogério Donizeti Reis

Capítulo 12

**Cuidados Paliativos na Pandemia ..... 130**

Maria das Graças Mota Cruz de Assis Figueiredo

Capítulo 13

**Desafios e Inovações na Educação Durante a  
Pandemia da COVID-19 ..... 137**

José Marcos dos Reis

**Sobre os Autores..... 143**

# Apresentação

Prezado leitor,

Não pensamos que duraria tanto, não acreditamos que um vírus microscópico evidenciaria uma fragilidade global. A COVID-19 persistiu mais do que gostaríamos, ditando duras regras e exigindo transformações imediatas. O segundo ano da pandemia, 2021, foi marcado por um primeiro semestre difícil, visto que o Brasil se tornou o epicentro da epidemia e perdeu centenas de milhares de vidas para a doença. O segundo semestre, trouxe a esperança renovada com o avanço da vacinação, e ao final do ano, quando este E-book foi lançado, colhemos os bons frutos das ações preventivas pela animadora redução do número de casos graves e de mortes. Frutos germinados da verdadeira ciência, do método científico com sua organização de ideias, pesquisa, análise, síntese e divulgação, tão fundamentais para a construção do conhecimento.

Imbuída do saber científico e do reconhecimento do seu papel como difusora de conhecimento para a comunidade e, tendo em vista a necessidade de constante atualização sobre a COVID-19, a Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIT), através de seu corpo docente multidisciplinar, e também contando com o engajamento discente, produziu o 2º E-book temático, reforçando a importância da abordagem interdisciplinar e multiprofissional. Foram convidados colaboradores discentes da FMIT e de outras Instituições de Ensino do país, pesquisadores e profissionais da área da saúde, para contribuírem com suas experiências na elaboração de capítulos desse material bibliográfico. Os capítulos estão apresentados como revisões narrativas baseadas em informações científicas indexadas e divulgadas em importantes revistas no cenário nacional e internacional, e também como resultados originais de pesquisas científicas.



Sob coordenação geral do Núcleo de Desenvolvimento de Pesquisa (NUP), com apoio do Núcleo de Extensão (NEx), da Coordenação do curso de Medicina e das Diretorias Geral, Acadêmica e Financeira da FMIT, é com imenso prazer que apresentamos o E-Book “COVID-19, uma abordagem multidisciplinar: da pesquisa à prática -2021, o segundo ano da pandemia”.

A pandemia expôs nossa interdependência, deixando evidente que trabalhar em parceria e compartilhar conhecimento otimizam tempo e nos levam a melhores resultados em várias áreas e instâncias. Foi o objetivo deste E-book, um trabalho colaborativo, finalizado em outubro e lançado em dezembro 2021. Que a leitura seja produtiva para você!

***Marileia Chaves Andrade***

Editora e Organizadora

# Prefácio

Gostaria de iniciar este prefácio parabenizando a todos os envolvidos, direta e indiretamente, na confecção deste e-book. Graças aos profissionais da saúde e pesquisadores, estamos passando hoje por momentos menos turbulentos que os momentos vividos no início da pandemia, com grandes avanços tanto na cobertura vacinal da população, quanto na gestão dos hospitais e também na compreensão do Covid-19 em seus mais variados aspectos.

O e-book que agora lemos traz o que há de mais rico no debate científico: a multidisciplinaridade. É impossível estudar a Pandemia com um olhar reducionista. Desde a primeira edição do e-book encontramos discussões riquíssimas entre médicos, enfermeiros, psicólogos, assistentes sociais, entre outros importantes profissionais. Por possuir tal proposta, esta produção é, antes de tudo, um convite ao estudo da complexidade da vida e dos processos que a rodeiam.

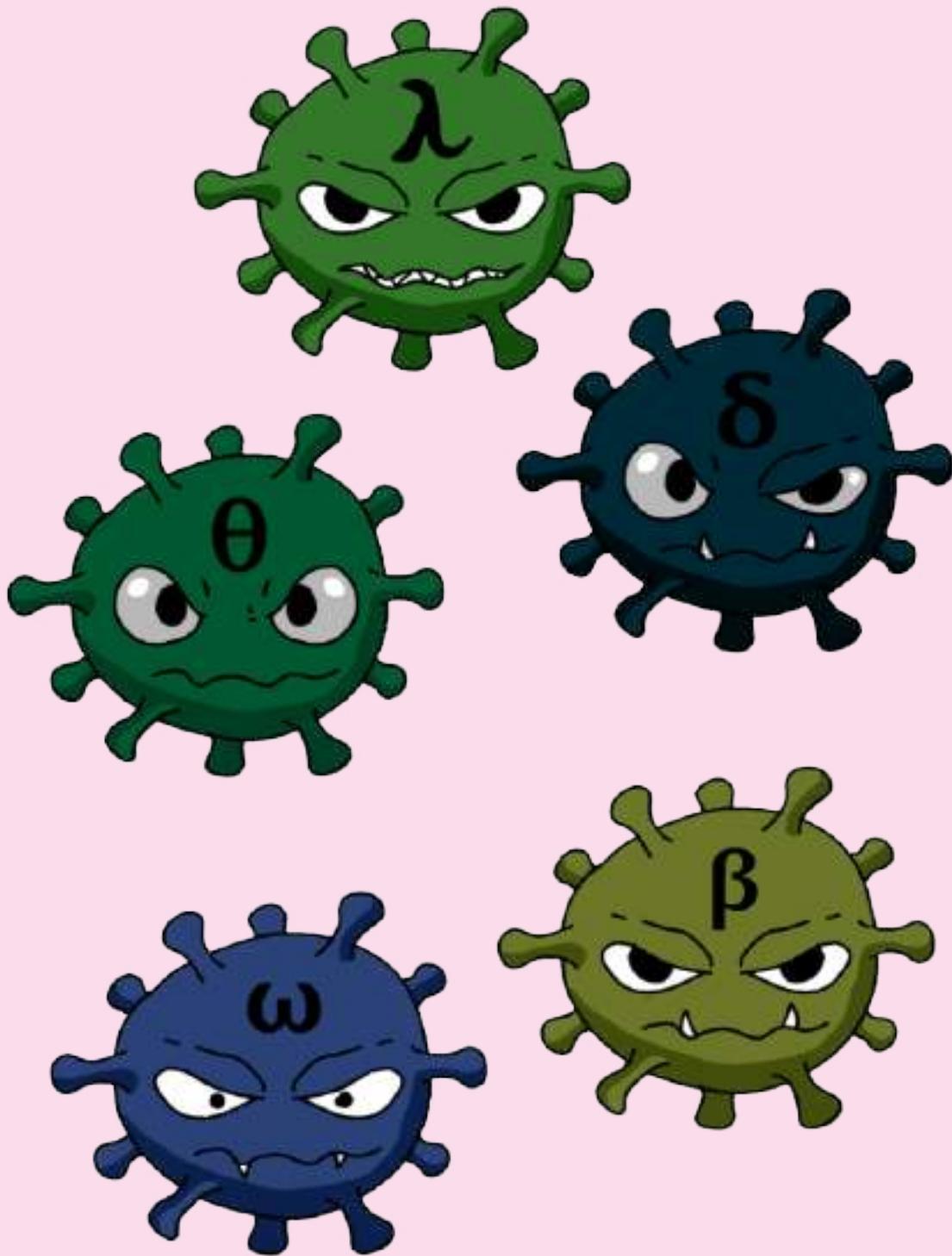
A discussão, como se espera de uma segunda edição, traz atualizações sobre a Pandemia, o vírus e suas variantes. Os capítulos, sempre permeados pelo rico diálogo entre

profissionais, nos mostram os impactos desta vivência não apenas no corpo, como também seu impacto psicológico e social. Discute-se o que temos vivenciado após a chegada das vacinas, seus efeitos adversos e a hesitação vacinal. Os aspectos biopsicossociais se mostram fortes nos capítulos sobre cuidados paliativos e sobre ansiedade na população idosa. E, por fim, considerando que se trata de um livro organizado e escrito por diversos docentes, não poderia ficar de lado a importante discussão sobre o impacto da pandemia na educação médica.

Ao lermos este livro, nos lembramos de cada paciente, amigo ou familiar que adoeceu ou partiu. Carregamos, todos, as marcas deste tempo – que ainda não passou. Por vivermos, autores e leitores deste livro, imersos pessoal e academicamente nesse cenário, este e-book é um verdadeiro presente com sua pertinente contribuição à comunidade.

***Talyta Resende de Oliveira***

Diretora Acadêmica da FMIT



# Características Básicas do SARS-CoV-2 e Variantes

# Características Básicas do SARS-CoV-2 e Variantes

Ludmilla Louise Cerqueira Maia Prates

Diego Patrick Soares Lopes

Victor Hugo Dantas Guimarães

Bruna Viana Caldas

Marileia Chaves Andrade

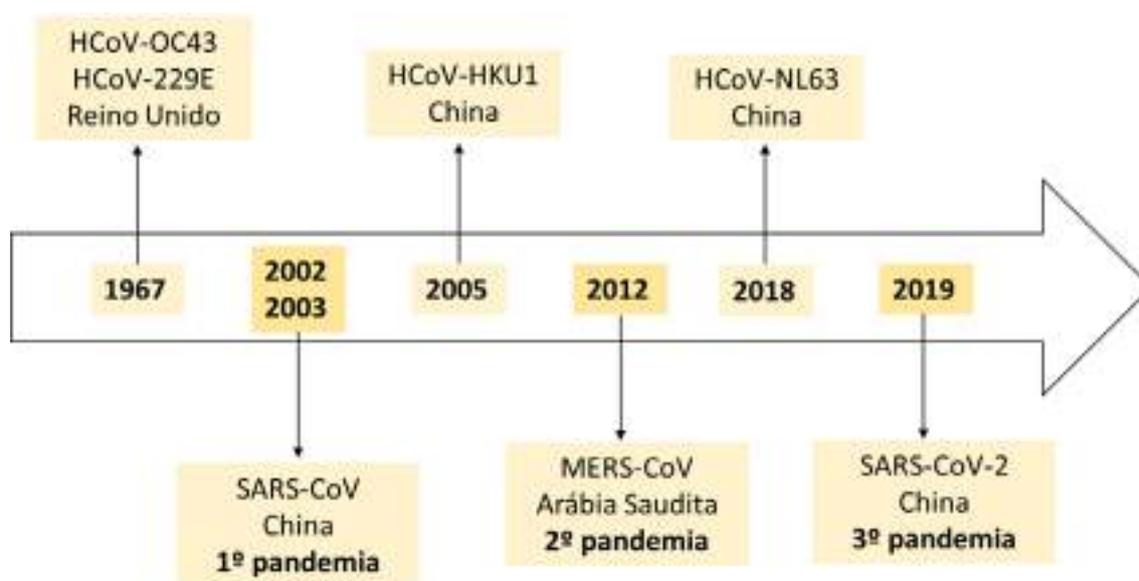
## Origem

Historicamente os coronavírus (CoVs), vírus de RNA (*Ribonucleic Acid*) de fita única envelopados, eram encontrados em animais, porém no decorrer do tempo, esses vírus, foram capazes de causar infecções e doenças, em humanos. Uma das principais características dos CoVs é sofrer mutação e recombinação rapidamente, levando ao desenvolvimento de estirpes variantes do vírus original.<sup>1</sup> Os coronavírus humanos (HCoVs, *Human Coronavirus*) foram relatados pela primeira vez no ano de 1960, e desde então outras cepas foram isoladas, OC43, 229E, NL63, HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2 e esse número tende a aumentar.<sup>2</sup>

Entre os anos de 2002 e 2003 acontece a primeira pandemia do século XXI causada pelo SARS-CoV (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*, coronavírus da síndrome respiratória aguda grave) que atingiu 29 países com maioria dos casos ocorrendo na província de Guangdong na China.<sup>3</sup> Dez anos depois (2012), o MERS-CoV (*Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*, coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio) surgiu em países do Oriente Médio, atingindo principalmente a Arábia Saudita.<sup>4</sup>

Em dezembro de 2019 vários casos de pneumonia de causa desconhecida foram relatados na cidade de Wuhan, província de Hubei, China. As investigações epidemiológicas apontaram que a maioria desses pacientes estavam relacionados

ao Mercado Atacadista de Frutos do Mar de Huanan. O agente causador desta pneumonia foi denominado de novo coronavírus 2019 (2019-nCoV) e a doença COVID-19 (de Coronavirus Disease-2019).<sup>5,6</sup> Em 11 de fevereiro de 2020, o Comitê Internacional sobre a Taxonomia de Vírus (ICTV, *International Committee Taxonomy Viruses*) adotou o nome SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*), após estudo de seu grupo de pesquisa demonstrar se tratar de um vírus filogeneticamente relacionado ao SARS-CoV, com uma possível origem em morcego.<sup>5,7</sup> Em 11 de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou oficialmente a COVID-19 como uma doença pandêmica. A COVID-19 é transmitida por aerossóis e gotículas da mucosa oral e nasal, passando de pessoa a pessoa, por contato ou mesmo proximidade, e se espalhou em poucos meses para mais de 200 países em todo mundo a partir de 10 de maio de 2020.<sup>4</sup> No Brasil, o primeiro caso de COVID-19 foi relato no dia 26 de fevereiro de 2020 no estado de São Paulo, em um homem de 61 anos que havia retornado da Itália e testou positivo para SARS-CoV-2 (Figura1).<sup>8</sup>

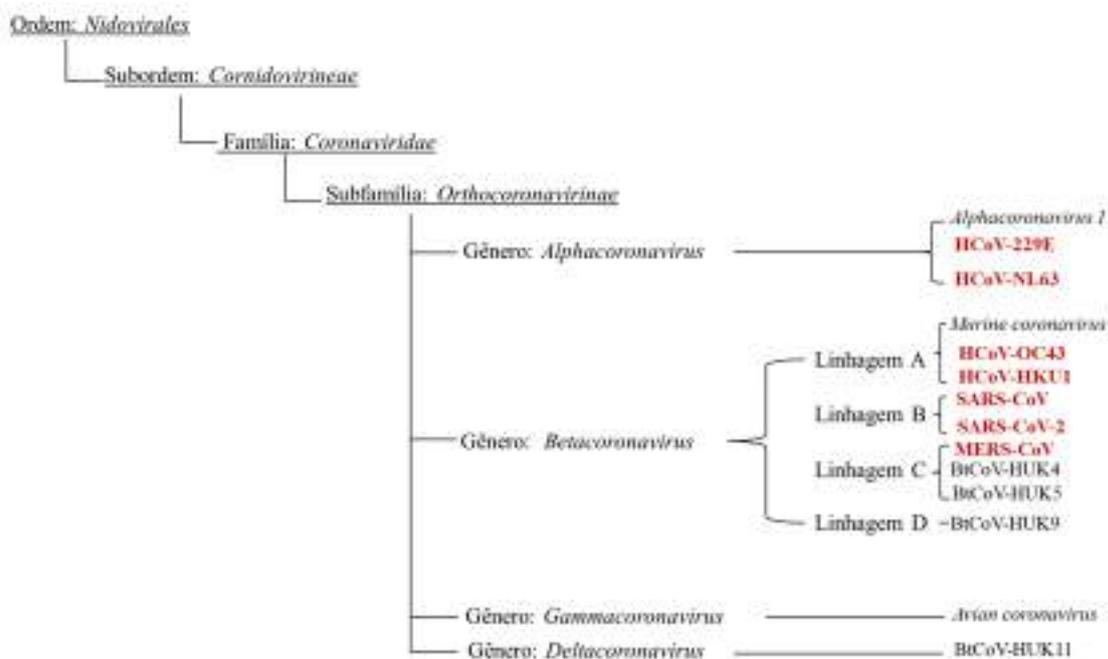


**Figura 1-** Cronologia do surgimento das cepas de coronavírus humano (HCoV). Fonte: autores.

## Taxonomia

Os coronavírus são um dos maiores grupos de vírus, que pertencem a ordem Nidovirales, subordem Coronavirineae e família Coronaviridae. A Coronaviridae é classificada em duas subfamílias: Letovirinae e Orthocoronavirinae. A Orthocoronavirinae apresenta quatro gêneros: *Alphacoronavirus* ( $\alpha$ CoV), *Betacoronavirus* ( $\beta$ CoV), *Gammacoronavirus* ( $\gamma$ CoV) e *Deltacoronavirus* ( $\delta$ CoV). Os gêneros *Alphacoronavirus* e *Betacoronavirus* infectam somente mamíferos,

enquanto o *Gammacoronavirus* e o *Deltacoronavirus* infectam pássaros, e alguns deles também podem infectar mamíferos.<sup>2,9</sup> As espécies SARSCoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2 pertencem ao gênero *Betacoronavirus*, subgênero *Sarbecovirus*. Dentre os sete diferentes coronavírus humanos (HCoVs), 229E e NL63 pertencem aos  $\alpha$ CoVs, e HKU1, OC43, SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2 pertencem ao  $\beta$ CoVs (Figura 2). Estudos da sequência de aminoácido de sete domínios conservados de replicase, na janela aberta de leitura ORF21ab (*Open Reading Frame 21ab*), utilizados para classificação de espécies de CoV, demonstraram semelhança de 94,4% entre o SARS-CoV-2 e o SARS-CoV, sugerindo que os dois vírus pertencem à mesma espécie. A sequência genômica do SARS-CoV-2 apresenta estreita relação filogenética com o BatCoV-RaTG13 (coronavírus típico de morcegos) e com o SARSCoV, o que os agrupa na mesma linhagem (B) dos *Betacoronavirus*. O HCoV-HKU1 e o HCoV-OC43 estão agrupados na linhagem A. O MERS-CoV pertence à linhagem C, que também agrupa vírus de morcegos e de mamíferos. A linhagem D contém espécies virais que infectam exclusivamente morcegos (Figura 2).<sup>10</sup>



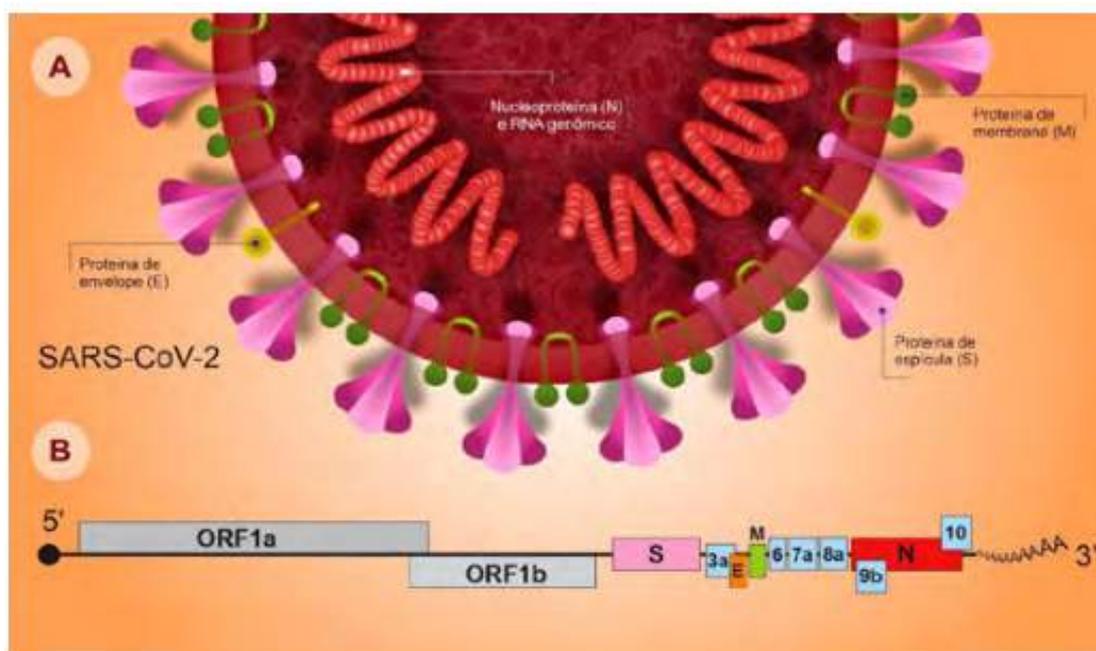
**Figura 2.** Taxonomia do coronavírus. Fonte: autores.

## Constituição dos Coronavírus

Os coronavírus são vírus envelopados, com diâmetro médio de 80 a 120 nanômetros e formato moderadamente pleiomórfico que se aproxima do esférico.

Eles possuem um grande genoma (entre 27 a 32 kilobase), RNA de fita simples, não segmentado e de polaridade positiva.<sup>11,12</sup> O RNA genômico é associado a múltiplas cópias de nucleoproteína, que juntas formam um nucleocapsídeo helicoidal, envelopado por uma bicamada lipídica, no qual estão ancoradas as proteínas de espículas, de membrana e de envelope (Figura 3).<sup>13,14</sup>

A extremidade 5' do DNA (*Deoxyribonucleic Acid*) genômico dos coronavírus é poliadenilado e possui uma das duas Regiões não Traduzidas (UTR, *Untranslated Region*), nas extremidades, sendo que logo após essa região não traduzida encontram-se as ORFs 1a e 1b. Essas ORFs ocupam cerca de dois terços do genoma viral e são traduzidas nas poliproteínas pp1a e pp1ab, que participam no processo de transcrição e replicação. O restante do genoma está envolvido na codificação das proteínas S (*Spike*, glicoproteína espicular), M (*Membrane*, glicoproteína da membrana), N (*Nucleocapsid*, proteína do nucleocapsídeo), E (*Envelope*, proteína do envelope) e de pelo menos outra dezena de proteínas acessórias cujas funções ainda são desconhecidas (Figura 3).<sup>13,15,16</sup>



Fonte: adaptado de Li e demais autores (2020).<sup>5</sup>

Nota: (A) Estrutura do vírion e (B) organização do RNA genômico.

**Figura 3.** Representação do SARS-COV-2. **A)** Estrutura do vírion; **B)** Organização do RNA genômico. Fonte: BORGES *et al.*, 2020<sup>15</sup>.

A proteína S é dividida em duas subunidades: A glicoproteína S tipo I (S1), responsável pela adsorção do vírus ao receptor, e a glicoproteína S tipo II (S2) responsável pela fusão de membranas. Na superfície dos vírus, a proteína S forma

um complexo espicular que confere ao vírus a aparência de uma coroa originando daí o nome “coronavírus”.<sup>13</sup> A subunidade S1 é proeminente à superfície do vírus e contém o domínio de ligação ao receptor (RBD, *Receptor Binding Domain*), responsável pela ligação com os receptores das células hospedeiras, sendo este o principal determinante do tropismo celular e da capacidade de transmissão. A subunidade S2 contém região transmembrana, domínio citoplasmático, um sítio de clivagem, regiões de repetição (*Heptad*) e o peptídeo de fusão.<sup>17,18</sup> Entre as subunidades S1 e S2 encontram-se inúmeros sítios de clivagem que podem sofrer ação de proteases celulares do hospedeiro.<sup>19,20</sup>

A proteína M faz parte do envelope, atuando na montagem das partículas virais, no brotamento do vírus e a forma do envelope viral. É a proteína mais abundante do envelope e sua interação com a proteína N estabiliza o nucleocapsídeo.<sup>21</sup> A proteína N, por sua vez atua no antagonismo do interferon (IFN), sendo um importante repressor do RNA de interferência,

favorecendo assim a replicação viral. Além disso, essa proteína está envolvida diretamente no processo de síntese e tradução de RNA, interagindo também com o RNA genômico formando o nucleocapsídeo.<sup>22</sup> Por fim, a proteína do envelope, proteína E, compõe a menor proteína estrutural e está presente em menor quantidade que as demais proteínas no vírion (partícula viral infecciosa), encontra-se abundantemente expressa durante o processo de replicação nas etapas de montagem da partícula viral e brotamento.<sup>21,23</sup>

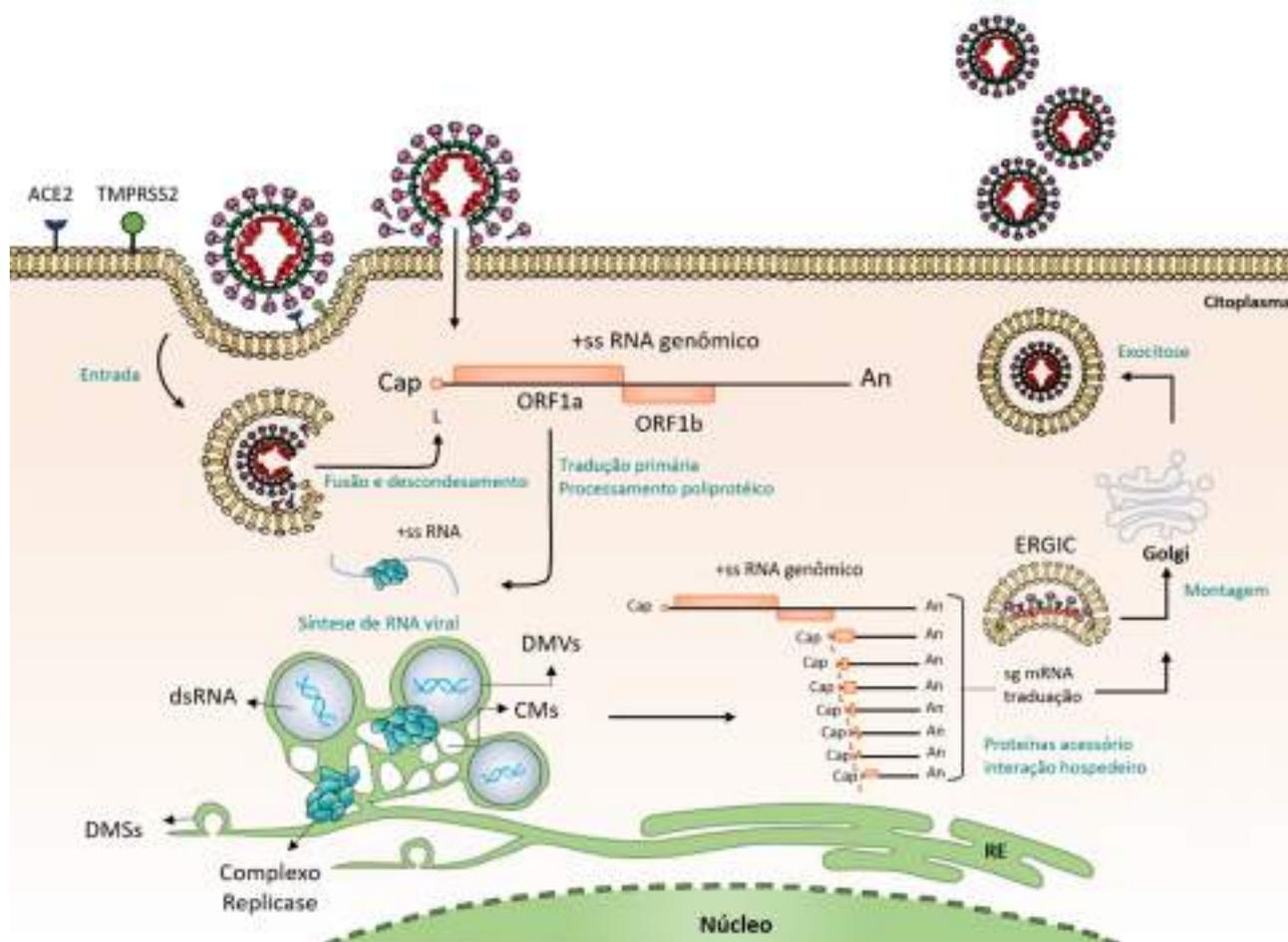
A completa compreensão dos componentes do SARS-CoV-2 é de suma importância para uma terapêutica mais efetiva frente a COVID-19. A falta de tratamento farmacológico disponível e a gravidade da doença torna urgente a disponibilização de opções terapêuticas em apoio aos protocolos já disponíveis para auxiliar a prevenção, o controle dos sintomas e a redução da gravidade das infecções causadas pelo vírus.

## Ciclo de Vida

Durante o ciclo de vida intracelular (Figura 4), as etapas iniciais da infecção por coronavírus envolvem a ligação específica da proteína S do coronavírus aos receptores de entrada celular,<sup>24</sup> dentre eles a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2, *Angiotensin Converting Enzyme*, em HCoV-NL63, SARS-CoV e SARS-CoV-2), além de aminopeptidase N humana (APN, em HCoV-229E), e dipeptidil peptidase 4 (DPP4, em MERS-CoV), que foram identificados para outros coronavírus.<sup>25</sup> Notavelmente, a região RBD da glicoproteína S de SARS-CoV-2 possui uma afinidade entre 10 e 20 vezes maior com o receptor ACE2 que a glicoproteína S de SARS-CoV, o que poderia, em parte, justificar a rápida disseminação de SARS-CoV-2 quando comparado à SARS-CoV.<sup>3</sup> A expressão e distribuição tecidual dos receptores de entrada influenciam, conseqüentemente, o tropismo viral e a patogenicidade.<sup>26-28</sup> Nesse sentido, o pulmão encontra-se como sítio estratégico e propício para entrada do vírus, uma vez que ACE2 é amplamente expresso em células epiteliais dos alvéolos pulmonares.<sup>29</sup> A entrada do coronavírus ocorre por meio da ligação ao receptor ACE2, o qual leva a clivagem da glicoproteína S em suas subunidades S1 e S2, por meio de proteases celulares, promovendo assim a exposição do peptídeo de fusão do envelope viral à membrana da célula hospedeira.<sup>30,31</sup> Além disso, essa ligação pode ocorrer juntamente com fatores do hospedeiro, como por exemplo, a serina protease da superfície celular TMPRSS2 (*Transmembrane Serine Protease 2*), que em conjunto promove a absorção viral e a fusão na membrana celular ou endossomal.<sup>25</sup>

Após a entrada, a liberação e a descapsidação do RNA genômico de entrada conduz à tradução imediata de duas grandes regiões operacionais de leitura, ORF1a e ORF1b que ocupam dois terços do genoma. As ORFs a e b codificam 15-16 proteínas não estruturais (*nsp*, *non structural proteins*), das quais 15 compõem o complexo de replicação e transcrição viral (RTC, *Replication and Transcription Complex*) que inclui, entre outros, processamento de RNA e enzimas modificadoras de RNA, e uma função de revisão de RNA necessária para manter a integridade do genoma. Dentre as proteínas, destaca-se as poliproteínas pp1a e pp1ab que são co-traducionais e pós-traducionais processadas nas proteínas nsps que formam o complexo de replicação e transcrição viral.<sup>24</sup> De acordo com a expressão de nsps, ocorre a biogênese de organelas de replicação viral, consistindo de vesículas de membrana dupla (DMVs, *Double Membrane Vesicles*) perinuclear características, membranas convolutas (CMs, *Convolutated Membranes*) e pequenas esférulas de membrana dupla abertas que criam um microambiente protetor para a replicação de RNA genômico viral e transcrição de RNAs mensageiros subgenômicos (mRNAs<sub>sg</sub>), compreendendo o conjunto aninhado característico de

mRNAs de coronavírus.<sup>24</sup> Assim, as proteínas estruturais traduzidas se translocam para as membranas do retículo endoplasmático (ER, *Endoplasmic Reticulum*) e transitam através do compartimento intermediário ER-para-Golgi (ERGIC), onde a interação com o RNA genômico N-encapsidado, recentemente produzido, resulta em brotamento no lúmen dos compartimentos vesiculares secretores. Por fim, os vírions são secretados da célula infectada por exocitose.<sup>24</sup>



**Figura 4.** Ciclo de vida do SARS-COV-2. Fonte: autores.

## Variantes

A formação de variantes faz parte do processo natural de evolução, resultado do acúmulo de mutações ocorridas durante a infecção de um novo hospedeiro. Portanto, a taxa de variantes está associada ao número de mutações ocorridas no vírus. Estimativas sugerem mais de 220 milhões de pessoas já foram infectadas pela COVID19 no mundo, ou seja, 220 milhões de chances de gerar novas variantes.<sup>32</sup> Tais mutações são aleatórias e imprevisíveis, e podem ser benéficas ou não ao vírus, mas aquelas que obtiverem mais sucesso na infecção são as que predominam e

são passadas para a progênie do vírus. Portanto, a frequência de mutações está diretamente relacionada com a transmissão do vírus.<sup>33</sup>

A identificação das primeiras variantes do SARS-CoV-2 ocorreu em março de 2020, tendo como mutação mais relevante a alteração na proteína Spike.<sup>34</sup> A proteína Spike é encontrada na superfície do SARS-CoV-2, sendo o primeiro alvo dos anticorpos e responsável pela entrada do vírus na célula. Estudos recentes identificaram inúmeras variantes do vírus transportando mutações deletérias capaz de impossibilitar a detecção pelo hospedeiro, fato que maximiza a virulência do coronavírus.<sup>35-38</sup>

A OMS classificou as variantes em dois tipos principais: Variantes de interesse (VOI, *Variants of Interest*) e Variantes preocupantes (VOC, *Variants of Concern*). Desse modo, as VOI são alvos de estudos, pois são resultado de mutações vantajosas para o vírus, conseqüentemente, apresentam alta taxa de transmissibilidade, agressividade ou piora na evolução dos quadros clínicos.

A variante alfa (20I / 501Y.V1. B.1.1.7) foi identificada em dezembro de 2020, no Reino Unido, nomeada VOC 202012/01. Apresentou um crescimento muito mais acelerado que a linhagem anterior (cepa B1).<sup>39</sup> A melhora na eficiência de transmissão é atribuída a várias mutações em sua

proteína S, incluindo duas deleções, H69/V70 e Y144/145, e as inserções N501Y, A570D, P681H/R, T716I, S982A e D1118H. Importante destacar que a deleção do gene H69/V70 dobra a taxa de infecção, e a Y144/145 é responsável por modificar a ligação de anticorpos ao SARS-CoV-2. As mutações P681, P681H e P618R também estão associadas a proteína S, e facilita o acesso ao local de clivagem pela enzima furina, processo que divide as subunidades da proteína S em S1 e S2.<sup>30,40,41</sup>

Também identificada em dezembro de 2020, na África do Sul, a variante Beta (20H/501Y.V2 B.1.351) obteve ampla taxa de transmissibilidade. Até o momento foram descobertos 20 tipos de mutações, sendo duas consideradas mais relevantes, a N501Y e E484K. A mesma mutação encontrada na variante alfa N501Y, que torna o vírus mais contagioso, aumentando a eficiência de infecção e a E484K que se esquivava bem da ação dos anticorpos neutralizantes, cuja função é impedir a entrada do vírus na célula.<sup>42,43</sup>

A variante Gama (20J/501Y.V3 B.1.1.28) identificada no Brasil, compartilha a mutação N501Y com as variantes Beta e Alfa e já E484K somente com a Beta, possui 12 mutações na proteína spike, sendo: K417T, E484K e N501Y no RBD, L18F, T20N, P26S D138Y e R190S no NTD e H655Y, local de clivagem pela enzima furina, que aumenta a efetividade da entrada viral nas células.<sup>44</sup>

A variante Delta (G/452.V3 B.1.617) surgiu na Índia e é mais contagiosa até o momento, apresentando cerca de 97% mais transmissibilidade que o vírus de origem. Essa variante também possui inúmeras variações da proteína S, como a D111D, G142D, L452R, E484Q, D614G, P614R e P681R. A mutação E484Q é responsável pela ligação do receptor na célula, fato que aumenta a eficiência de infecção; a L452R está ligada ao aumento do contágio; e a mutação P681R no local de clivagem da furina.<sup>45,46</sup>

A globalização facilita o processo de dispersão dessas variantes mais transmissíveis. Sendo assim, o vírus melhor adaptado se destaca pela facilidade de transmissão. A alta capacidade de transmissão associada a flexibilização das medidas de prevenção ao vírus, juntamente com a baixa cobertura vacinal é uma combinação muito perigosa. Portanto, a forma mais eficaz de impedir que essas variantes surjam é impedir que a infecção do vírus ocorra por meio de intervenções preventivas de forma efetiva estipuladas pela OMS.

## Referências

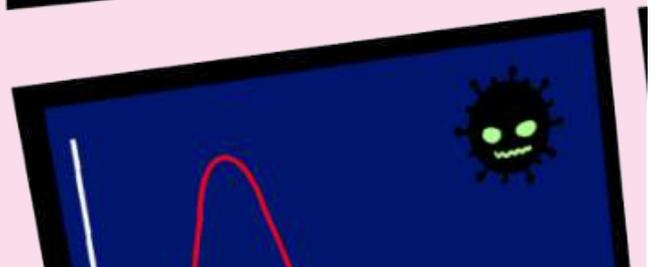
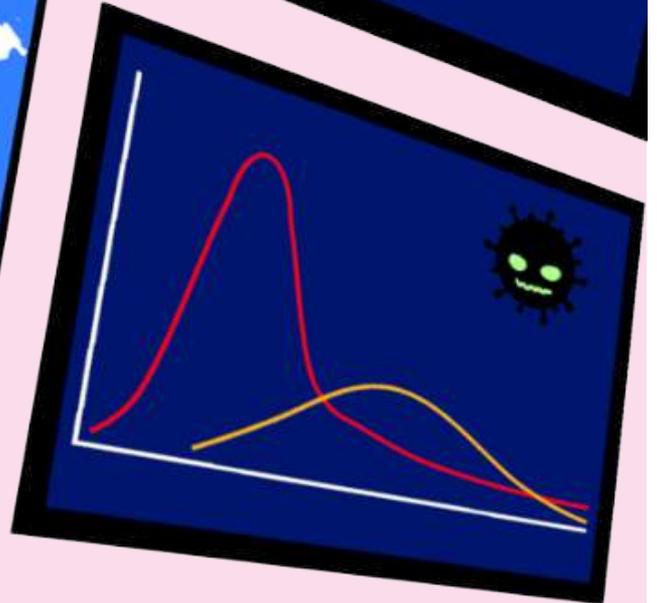
1. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus infections in children including COVID-19: an overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(5):355–368. [doi: 10.1097/INF.0000000000002660](https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002660).
2. Helmy YA, Fawzy M, Elaswad A, et al. The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control. *J Clin Med.* 2020;9(4):1225. [doi: 10.3390/jcm9041225](https://doi.org/10.3390/jcm9041225).
3. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 2003;348:1953-66. [doi: 10.1056/NEJMoa03078](https://doi.org/10.1056/NEJMoa03078).
4. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, et al. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med* 2012;367:1814-20. Erratum in: *N Engl J Med.* 2013;369:394. [doi: 10.1056/NEJMoa1211721](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211721).
5. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020; 579:270-3. [doi: 10.1038/s41586-020-2012-7](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7).
6. Lauxmann MA, Santucci NE, Autrán-Gómez AM. The SARS-CoV-2 Coronavirus and the COVID-19 Outbreak. *Int Braz J Urol.* 2020;46(suppl.1):6-18. [doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.S101](https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.S101).

7. Gorbalenya E, Baker SC, Baric RS, et al. The species severe acute respiratory syndrome-related virus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol.* 2020;5:536–44. [doi:10.1038/s41564-020-0695-z](https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z).
8. Cavalcante JR, Santos ACC, Bremm JM, et al. COVID-19 no Brasil: evolução da epidemia até a semana epidemiológica 20 de 2020. *Epidemiol. Serv. Saude* 2020; 29(4):e2020376. [doi:10.5123/S1679-49742020000400010](https://doi.org/10.5123/S1679-49742020000400010).
9. Woo PC, Lau SKP, Lam CSF, et al. Discovery of seven novel Mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus. *J Virol.* 2012;86(7):3995-4008. [doi: 10.1128/JVI.06540-11](https://doi.org/10.1128/JVI.06540-11).
10. Jaimes JA, André NM, Chappie JS, et al. Phylogenetic analysis and structural modeling of SARS-CoV-2 spike protein reveals an evolutionary distinct and proteolytically sensitive activation loop. *J Mol Biol.* 2020;432(10):3309-25. [doi:10.1016/j.jmb.2020.04.009](https://doi.org/10.1016/j.jmb.2020.04.009).
11. Borges, AA. SARS-CoV-2: origem, estrutura, morfogênese e transmissão. In: EDUFBA (Org.). *Construção de conhecimento no curso da pandemia de COVID-19: aspectos biomédicos, clínico-assistenciais, epidemiológicos e sociais*. Volume 1 ed. Salvador: EDUFBA, 2020. p. 1–21. Disponível em <[https://repositorio.ufba.br/ri/bitstream/ri/32370/8/vol1\\_cap2\\_SARS-CoV-2\\_origem\\_estrutura\\_morfogenese\\_e\\_transmissao.pdf](https://repositorio.ufba.br/ri/bitstream/ri/32370/8/vol1_cap2_SARS-CoV-2_origem_estrutura_morfogenese_e_transmissao.pdf)>.
12. Chan JF, Kok KH, Zhu Z, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):221-236. doi: 10.1080/22221751.2020.1719902. Erratum in: *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):540.
13. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol.* 2020;92(4):418-423. doi: 10.1002/jmv.25681. Epub 2020 Feb 7. Erratum in: *J Med Virol.* 2020;92(10):2249.
14. Fung TS, Liu DX. Human Coronavirus: Host-Pathogen Interaction. *Annu Rev Microbiol.* 2019;73:529-557. doi: 10.1146/annurev-micro-020518-115759.
15. Guruprasad L. Human SARS-CoV spike proteins mutations. *Proteins.* 2021;89:569-76. doi:10.1002/prot.26042.
16. Heald-Sargent T, Gallagher T. Ready, set, fuse! The coronavirus spike protein and acquisition of fusion competence. *Viruses.* 2012;4(4):557-580. doi:10.3390/v4040557.
17. Helmy YA, Fawzy M, Elswad A, et al. The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control. *J Clin Med.* 2020;9(4):1225. doi: 10.3390/jcm9041225.
18. Li X, Geng M, Peng Y, et al. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal.* 2020;10(2):102-108. doi: 10.1016/j.jpha.2020.03.001.

19. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
20. Malik YA. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays J Pathol*. 2020;42(1):3-11.
21. Masters PS. The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res*. 2006;66:193-292. doi: 10.1016/S0065-3527(06)66005-3.
22. Ou X, Liu Y, Lei X, et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun*. 2020;11(1):1620. doi: 10.1038/s41467-020-15562-9. Erratum in: *Nat Commun*. 2021;12(1):2144.
23. Singh Tomar PP, Arkin IT. SARS-CoV-2 E protein is a potential ion channel that can be inhibited by Gliclazide and Memantine. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;530(1):10-14. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.05.206.
24. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol*. 2015;1282:1-23. doi:10.1007/978-1-4939-2438-7\_1.
25. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, et al. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(3):155-170. doi: 10.1038/s41579-020-00468-6.
26. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020;367(6483):1260-1263. doi: 10.1126/science.abb2507
27. Hofmann H, Pirc K, van der Hoek L, et al. Human coronavirus NL63 employs the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor for cellular entry. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(22):7988-93. doi: 10.1073/pnas.0409465102.
28. Hulswit RJ, de Haan CA, Bosch BJ. Coronavirus Spike Protein and Tropism Changes. *Adv Virus Res*. 2016;96:29-57. doi: 10.1016/bs.aivir.2016.08.004.
29. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203(2):631-7. doi: 10.1002/path.1570
30. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Pöhlmann S. A Multibasic Cleavage Site in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Is Essential for Infection of Human Lung Cells. *Mol Cell*. 2020 May 21;78(4):779-784.e5. doi: 10.1016/j.molcel.2020.04.022.
31. Heald-Sargent T, Gallagher T. Ready, set, fuse! The coronavirus spike protein and acquisition of fusion competence. *Viruses*. 2012;4(4):557-580. doi:10.3390/v4040557
32. World Health Organization (WHO): Coronavirus disease (cOVID-19) pandemic. <https://covid19.who.int/> Acessado: 19 Set,2021.

33. Giovanetti M, Benedetti F, Campisi G, et al. Evolution patterns of SARS-CoV-2: Snapshot on its genome variants. *Biochem Biophys Res Commun*. 2021;538:88-91. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.10.102.
34. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, et al. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. *Cell*. 2020;182(4):812-827.e19. doi: 10.1016/j.cell.2020.06.043.
35. Weisblum Y, Schmidt F, Zhang F, et al. Escape from neutralizing antibodies by SARS-CoV-2 spike protein variants. *Elife*. 2020;9:e61312. doi: 10.7554/eLife.61312.
36. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, Hu Y, Tao ZW, Tian JH, Pei YY, Yuan ML, Zhang YL, Dai FH, Liu Y, Wang QM, Zheng JJ, Xu L, Holmes EC, Zhang YZ. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020 Mar;579(7798):265-269. doi: 10.1038/s41586-020-2008-3. Epub 2020 Feb 3. Erratum in: *Nature*. 2020 Apr;580(7803):E7
37. Plante JA, Liu Y, Liu J, et al. Spike mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness. *Nature*. 2021;592(7852):116-121. doi: 10.1038/s41586-020-2895-3. Epub 2020 Oct 26. Erratum in: *Nature*. 2021 Jul;595(7865):E1
38. Zhou B, Thao TTN, Hoffmann D, et al. SARS-CoV-2 spike D614G change enhances replication and transmission. *Nature*. 2021;592(7852):122-127. doi: 10.1038/s41586-021-03361-1
39. Chand GB, Banerjee A, Azad GK. Identification of novel mutations in RNA-dependent RNA polymerases of SARS-CoV-2 and their implications on its protein structure. *PeerJ*. 2020;8:e9492. doi: 10.7717/peerj.9492.
40. Kemp SA, Collier DA, Datir R, et al. Neutralising antibodies in Spike mediated SARS-CoV-2 adaptation. *medRxiv* [Preprint]. 2020;29:2020.12.05.20241927. doi: 10.1101/2020.12.05.20241927. Update in: *Nature*. 2021 Feb 5.
41. Starr TN, Greaney AJ, Addetia A, et al. Prospective mapping of viral mutations that escape antibodies used to treat COVID-19. *Science*. 2021;371(6531):850-854. doi: 10.1126/science.abf9302.
42. Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, et al. Detection of a SARS-CoV-2 variant of concern in South Africa. *Nature*. 2021;592(7854):438-443. doi: 10.1038/s41586-021-03402-9
43. Gard N, Buzko O, Spilman P, et al. Molecular dynamic simulation reveals E484K mutation enhances spike RBD-ACE2 affinity and the combination of E484K, K417N and N501Y mutations (501Y.V2 variant) induces conformational change greater than N501Y mutant alone, potentially resulting in an escape mutant. *bioRxiv* 2021 (preprint). Available: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ppbiorxiv-426558>.

44. Naveca FG, Nascimento V, de Souza VC, et al. COVID-19 in Amazonas, Brazil, was driven by the persistence of endemic lineages and P.1 emergence. *Nat Med*. 2021;27(7):1230-1238. doi: 10.1038/s41591-021-01378-7
45. Deng X, Garcia-Knight MA, Khalid MM, et al. Transmission, infectivity, and neutralization of a spike L452R SARS-CoV-2 variant. *Cell*. 2021 Jun 24;184(13):3426-3437.e8. doi: 10.1016/j.cell.2021.04.0257.
46. Zhang W, Davis BD, Chen SS, et al. Emergence of a Novel SARS-CoV-2 Variant in Southern California. *JAMA*. 2021 Apr 6;325(13):1324-1326. doi: 10.1001/jama.2021.1612



# Considerações Gerais sobre as Repercussões da COVID-19 após 1 Ano de Pandemia

# Considerações Gerais sobre as Repercussões da COVID-19 após 1 Ano de Pandemia

Suélen Ribeiro Miranda Pontes Duarte

Mariana Mendes da Silva

Gabriela de Souza Fernandes Diogo

Pablo Ribeiro Miranda Barbosa

## Introdução

Com a disseminação em ritmo acelerado do vírus pelo mundo, foi identificado o primeiro caso de COVID-19 no Brasil em fevereiro de 2020, em março a Organização Mundial da Saúde (OMS) decretou estado de pandemia. Passados 1 ano e 5 meses após o decreto desta, sabemos que os principais sintomas identificados na doença são febre, cansaço e tosse seca, e que alguns pacientes podem apresentar anosmia, dor de garganta, cefaleia, diarreia e outros sintomas, com isso cerca de 80% das pessoas infectadas se recuperam bem e não necessitam de hospitalização. Contudo, dentre o grupo de pessoas que necessitam de hospitalização, predominam os idosos com comorbidades como diabetes, hipertensão, algum tipo de câncer e doenças cardíaca e/ou pulmonares.<sup>1</sup>

Assim que se observou a gravidade do vírus, começou a se buscar alternativas de tratamento para a doença, ou medidas profiláticas, momento em que pesquisadores entraram em diversos conflitos e pesquisas foram revisadas diversas vezes e erratas foram comuns dentre os pesquisadores.

No Brasil, houve uma “campanha” muito forte sobre a eficácia da Hidroxicloroquina e Cloroquina, mesmo sem evidências científicas, por pequenos relatos de suposta “melhora” de pacientes que fizeram o uso desses remédios.<sup>2</sup> Inclusive a OMS iniciou testes com esses medicamentos para averiguar sua eficácia

em relação à enfermidade, mas foi interrompido em julho/2020 por não se observar nenhuma indicação de eficácia e melhora no contexto dos infectados.

Outra questão muito em voga também foi sobre a profilaxia da COVID-19 com Ivermectina, condição essa também não comprovada pela ciência.<sup>3</sup> Ao contrário, pesquisas demonstram que o uso indiscriminado desse último trouxe malefícios a alguns pacientes, onde surgiram aumento nos casos de problemas hepáticos, como hepatite medicamentosa, já que se trata de um medicamento hepatotóxico. Outro ponto discutido, foi o uso de máscaras em locais públicos, que foi indicado pela OMS desde junho/2020, reforçado depois pela agência da Organização das Nações Unidas (ONU), além da constante higienização das mãos com água e sabão ou álcool em gel 70%. Mudanças estas que transformaram o modo de vida das pessoas e novas regras foram sendo inseridas no cotidiano no mundo todo.

Uma preocupação comum das autoridades internacionais foi e ainda está sendo a nova contaminação daqueles que já tiveram a doença, pois o alto número de casos observados no início deste ano (2021) demonstra que o sistema imune pode estar sendo “driblado” por novas variantes do vírus, o que dificulta conter a pandemia.<sup>4</sup>

Hoje, o Brasil conta com mais de 580 mil mortes, e com 21.080.219

mil casos confirmados e 20.180.106 casos recuperados, segundo painel do Coronavírus, do Ministério da Saúde.<sup>4</sup> Sabemos que esse número expressivo vem crescendo a cada dia, junto com o número de pacientes com sintomas psíquicos como ansiedade e depressão, observados neste período de pandemia, além de outras consequências pós-infecção de pacientes recuperados. Segundo dados da Fiocruz, houve um aumento de cerca de 90% nos casos de depressão e os casos de ansiedade e estresse mais do que dobraram nos primeiros meses da pandemia.<sup>5</sup>

Portanto, faz-se fulcral a análise de pacientes que se curaram da infecção e prevenção de consequências que reduzam a capacidade de vida ativa dos pós infectado, além de buscar melhores condutas e medidas profiláticas evitando-se internações casos mais graves.<sup>5</sup> Assim, reitera-se a importância da abordagem sobre as repercussões da pandemia de COVID-19.

## Conhecimento sobre o SARS-CoV-2 ao Longo da Pandemia

Desde março de 2020 o mundo enfrenta a pandemia do novo Coronavírus, e, até o atual momento soma-se mais de 20 milhões de casos de infecção pelo vírus, que se espalhou por todos os continentes, sem exceção, causando mais de 4 milhões de mortes.<sup>6</sup> É sabido que uma parcela desta população contraiu o vírus de forma assintomática, sendo este número estimado em 33% através de uma revisão de quatro estudos transversais populacionais.<sup>7</sup>

Em relação à gravidade da infecção, um relatório do Centro Chinês para Controle e Prevenção de Doenças, realizado com 44500 indivíduos, mostrou que 81% desenvolveram a forma leve da doença, 14%, a doença grave e apenas 5%, a forma crítica, que inclui choque, insuficiência respiratória e disfunção de múltiplos órgãos, por exemplo.<sup>7</sup> Os fatores de risco para doença grave são, idade avançada e presença de comorbidades, sendo que em relação a idade avançada, foi evidenciada um risco de morte 20 vezes maior em indivíduos com 80 anos ou mais, em relação aos de 50 a 59 anos.<sup>7</sup> Estudos de metanálise mostram que os indivíduos com pior prognóstico de COVID-19, incluindo necessidade de unidade de terapia intensiva e morte, são adultos ou idosos, portadores de câncer e com comorbidades, como por exemplo a obesidade.<sup>8</sup>

Outras comorbidades que podem ser incluídas são: doença cardiovascular, *Diabetes Mellitus*, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica - DPOC e outras doenças pulmonares, doença renal crônica, tabagismo, transplantados e câncer.<sup>7</sup> Em relação aos portadores de câncer, nota-se uma incidência maior de COVID-19 em comparação à população geral, sobretudo naqueles em estágio inicial da doença, e portadores de câncer de pulmão ou hematológico, que tem uma tendência maior à um pior desfecho da COVID-19. Foram realizados estudos em vários países demonstrando uma variabilidade de taxa de incidência entre 1 a 8% sendo que nos negros as taxas de infecção eram maiores (15%) que em brancos (5,5%).<sup>8</sup>

Algumas características demográficas também podem ser associadas à doença mais grave, como sexo masculino, negros, hispânicos e do sul da Ásia, além disso, fatores genéticos vem sendo estudados mostrando dados como por exemplo do sistema ABO sanguíneo, em que pessoas com o tipo A estão associadas a um risco mais alto de infecção e doença grave enquanto o tipo O é associado à menor risco.<sup>7</sup>

## Repercussões na Saúde Mental dos Indivíduos com COVID-19.

A pandemia do novo Coronavírus revelou-se como um dos maiores problemas de saúde pública internacional da última década.<sup>9</sup> Sendo assim, conceitua-se como um evento que perturba a ordem social e psicológica de toda sociedade. Denotando exigências não só de equilíbrio mental em vista do isolamento social proposto com o desafio de reorganização de hábitos de vida e convivência social, mas, sobretudo de atenção ao que infecção pelo vírus pode trazer além dos sintomas respiratórios.<sup>10</sup>

Há mais de um ano convive-se com os desafios de lidar com as múltiplas repercussões da COVID-19, mas as preocupações com a saúde mental têm ganhado bastante projeção, no que tange às implicações ao sistema nervoso central e suas consequências neurológicas e/ou psiquiátricas.<sup>11</sup>

Um estudo realizado pela OMS em 2020, sugeriu que estressores como a quarentena prolongada, medo de infecção, frustração, tédio, informações inadequadas, perda financeira resultaram em sintomas de estresse pós-traumático de longa duração, confusão e raiva na população em geral.<sup>10</sup>

O impacto psicológico da COVID-19 entre os indivíduos que testam positivo torna-se um problema com necessidade da observação também na dimensão psicológica, uma vez que afetam diretamente na saúde mental dos pacientes que podem acabar por desencadear sintomas de ansiedade, medo e falta de esperança em relação às incertezas no tratamento, principalmente se já forem indivíduos com doenças psicológicas pré-existentes.<sup>12</sup>

Muito se discute sobre as repercussões orgânicas imediatas do Coronavírus, entretanto também são potencialmente significativas as consequências de longo prazo das infecções por COVID-19 na esfera neurológica.<sup>13</sup>

Segundo pesquisa feita em Wuhan, na China em 2019, durante a fase aguda da infecção pelo SAR-CoV-2, cerca de 36% dos casos desenvolvem sintomas neurológicos, dos quais 25% podem ser atribuídos ao envolvimento direto do sistema nervoso central.<sup>14</sup>

Tal envolvimento, foi evidenciado por meio de estudos recentes que denotaram a incidência de sintomas neurológicos não específicos em pacientes

com diagnóstico de COVID-19 como a cefaleia, anosmia, desordem no estado mental, tontura, mialgia e fadiga.<sup>15</sup>

Um levantamento realizado na China por meio do acompanhamento de alguns pacientes recuperados por um semestre, relatou que pelo menos um dos sintomas pós-COVID-19 se encontrava nos participantes da pesquisa, dentre eles foram denotados: queda de cabelo, problemas de memória, distúrbios do sono, e problemas que afetam a saúde mental como a ansiedade e depressão.<sup>16</sup>

Dentro do contexto neurológico, estudos buscam observar a capacidade neuro invasiva do coronavírus em humanos. Os problemas neurológicos encontrados em pacientes com infecção por este tipo de vírus incluem: convulsões febris, estado mental alterado, encefalomielite e encefalite.<sup>17</sup>

Já dentro do contexto psiquiátrico, pesquisas relatam a possibilidade de presença de sintomas psicóticos e de *delirium* sendo associados à fisiopatologia do vírus ou a efeitos dos medicamentos utilizados durante o tratamento da infecção.<sup>18</sup>

Diante das repercussões abordadas, importante relatar a evidência do aumento de transtornos mentais que é um fator preditor para o elevado consumo de medicamentos psicotrópicos<sup>19</sup>, desta forma, tornam-se necessários a atenção e o alerta para

com os indivíduos que contraíram o coronavírus bem como aqueles que ainda não foram infectados, mas que de certa forma, enfrentam as dificuldades que a pandemia vem nos trazendo, como: o distanciamento, o medo, o aumento do trabalho em *home office* dentre outras situações.

Importante ressaltar que a medicalização ocorre porque a sociedade vem utilizando medicamentos com intuito de sanar condições inerentes do ser humano, como, angústia, tristeza, medo, os tratando como problemas patológicos,<sup>20</sup> utilizando-se da automedicação sem levar em conta os impactos que possíveis reações adversas podem gerar.

O uso de medicamentos antidepressivos aumentou em 15,79% e destes, 7,2% informaram que o uso se deu durante a pandemia.<sup>21</sup> Este número simboliza que há pessoas se utilizando dos medicamentos pela primeira vez, mas que há também os que aumentaram a dose ou tempo de continuidade do uso nesse período pandêmico. É nítido que consequências serão identificadas posteriormente, uma vez que o uso abusivo de psicotrópicos pela população após a COVID-19, foi o que apresentou maior índice (22,66%) de aumento das medicações utilizadas no momento.<sup>21</sup>

## Considerações Finais

As repercussões relatadas ainda estão sendo identificadas no decorrer deste período de pandemia, pois são inúmeros indivíduos que apresentam diversas consequências pós-infecção da COVID-19. As investigações são necessárias por um bom tempo, os estudos estão perpetuando novos resultados e novas repercussões serão identificadas. Cabe aos profissionais da saúde manterem-se atualizados com o tema e com as possíveis sequelas discutidas atualmente, e acompanhar junto com uma equipe multiprofissional todo o contexto individual e familiar desses indivíduos; buscando amenizar os múltiplos acometimentos que vêm sendo colocados em voga.

## Referências

1. Organização pan-americana da saúde (OPAS). Folha informativa sobre COVID-19. Acesso em 20/09/2021. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19>.
2. Jornal bbc News. 1 ano de Covid no Brasil: o que não sabíamos e aprendemos. Acesso em 20/08/2021. Disponível em: <https://www.bbc.com/portuguese/brasil-56201178>.
3. Hospital Anchieta. Entenda a relação entre Ivermectina e hepatite medicamentosa. Acesso em 20/08/2021. Disponível: <https://www.hospitalanchieta.com.br/ivermectina-e-hepatite-medicamentosa/>.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Coronavírus//Brasil. Painel coronavírus. Acesso em 18/09/2021, às 16:49. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>.
5. Fundação Osvaldo Cruz Brasília (FIOCRUZ). Depressão, ansiedade e estresse aumentam durante a pandemia. Acesso em 20/08/2021. Disponível em: <https://www.fiocruzbrasil.fiocruz.br/depressao-ansiedade-e-estresse-aumentam-durante-a-pandemia/>.
6. McIntosh K et al. COVID-19: Epidemiologia, virologia e prevenção. UpToDate. Agosto 2021.
7. McIntosh K et al. COVID-19: características clínicas. UpToDate. Junho 2021.
8. Uzzo RG et al. COVID-19: Riscos de infecção, apresentação clínica, teste e abordagem para pacientes infectados com câncer. UpToDate. Julho 2021.
9. World Health Organization. World Health Organization: Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Acesso: em 24 agosto de 2021.
10. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. The Lancet. Mar. 2020;395(10227):912–20.

11. Hossain MM, Tasnim S, Sultana A, et al. Epidemiology of mental health problems in COVID-19: a review. *F1000Res*. Jun. 2020; 9:636.
12. Hossain MM, Sultana A, Purohit N. Mental health outcomes of quarantine and isolation for infection prevention: a systematic umbrella review of the global evidence. Rochester, NY: Social Science Research Network; Mar 2020.
13. Heneka MT, Golenbock MT, Latz E, et al. Immediate and long term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alz Res Therapy*. Dez 2020;12(1):69.
14. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. Jun. 2020;77(6):683.
15. Al-Ramadan A, Rabab`h O, Shah J, et al. Acute and post acute neurological complications of covid- 19. *Neurology International*. Mar. 2021; (13):102-19.
16. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-months consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *The Lancet*. Jan. 2021;397(12170):2020-32.
17. Asadi-Pooya AA. Seizures associated with coronavirus infections. *Seizure*. Jul.2020; 79:49-52.
18. Parra A, Juanes A, Losada CP, et al. Psychotic symptoms in COVID-19 patients. A retrospective descriptive study. *Psychiatry Research*. Set. 2020; 291:113-254.
19. Tonin SA, Melo DO de. Sofrimentos mentais produzidos na pandemia de Covid-19 podem levar à elevação no consumo de psicofármacos. Observatório de Medicamentos e outras Drogas, Diadema, São Paulo, 2020.
20. Conselho Federal de Farmácia. Uso racional de psicotrópicos durante a pandemia. 14/08/20. Acesso em 26/08/21 Disponível em: <http://covid19.cff.org.br/uso-racional-de-psicotropicos-durante-a-pandemia/>.
21. Brasil MS. Brasileiros buscaram suporte profissional durante a pandemia. Secretaria de Atenção Básica Acesso em: 26/08/21, disponível em: <https://aps.saude.gov.br/noticia/10658>.



# Perfil dos Indivíduos Infectados pelo SARS-CoV-2

# Perfil dos Indivíduos Infectados pelo SARS-CoV-2

Suélen Ribeiro Miranda Pontes Duarte

Mariana Mendes da Silva

Gabriela de Souza Fernandes Diogo

Pablo Ribeiro Miranda Barbosa

## Introdução

Após a declaração da pandemia da COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*) em março de 2020, já se passaram mais de 500 dias em que o mundo todo vem combatendo o Coronavírus e, com isto, o cotidiano de todo ser humano foi modificado. Ainda se trava uma luta incansável contra o SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) e vários são os impactos gerados com a pandemia instalada em 2020.

A gravidade desta doença é irrefutável, assim como sua forma de transmissão por via aérea (gotículas de saliva/secreção nasal ou aerossol). Sendo assim, a Organização Mundial da Saúde - OMS, vem mantendo, há quase dois anos, o decreto de pandemia. Segundo a própria OMS, a COVID-19 é uma doença infecciosa em que a maioria dos acometidos apresenta doença respiratória de leve a moderada intensidade, sem necessidade de tratamento especial.<sup>1</sup> Até o dia 11 de setembro de 2021, foram confirmados 224.292.807 casos de COVID-19 no mundo, o Brasil encontra-se no 3º lugar dos países com o número de casos acumulados 20.989.164 casos, depois dos Estados Unidos (40.921.394) e Índia (33.236.921) respectivamente.<sup>2</sup>

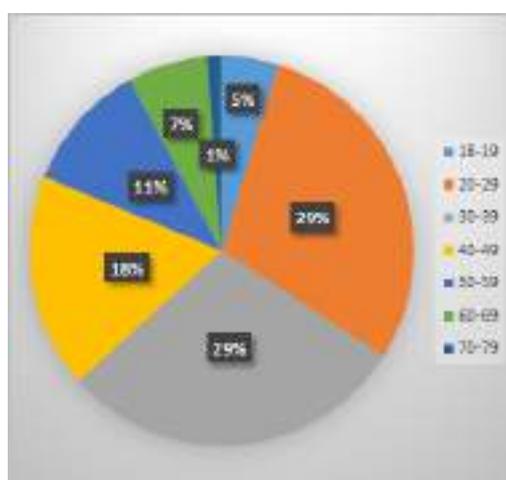
Neste capítulo vamos apresentar um recorte de um estudo original, cujo objetivo é identificar o perfil dos indivíduos infectados pelo vírus SARS-CoV-2 no Brasil, nos anos de 2020 e 2021. A pesquisa é quantitativa, de campo e descritiva, aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de

Itajubá (FMIT) sob parecer número 4.660.945. Foi aplicado um questionário com questões de múltipla escolha, pelo link do *Google Forms* e enviado pelas redes sociais: *whatsapp*, *facebook*, *instagram* e *e-mail*. Para responder ao questionário, o participante teve antes que ler o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e aceitar participar da pesquisa, após esta etapa, o questionário foi liberado para responder as perguntas de múltipla escolha e, ao finalizar recebeu uma cópia do TCLE em seu e-mail.

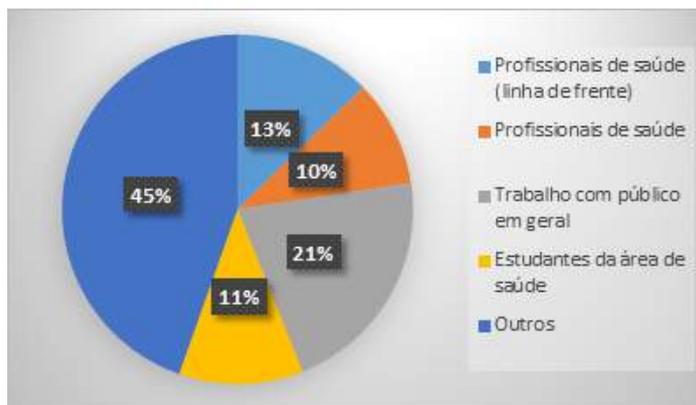
Até o momento temos 314 participantes maiores de idade, de diversos locais do país e que foram infectados pelo SARS-CoV-2 (COVID-19).

## Perfil dos indivíduos Infectados pelo SARS-CoV-2

Em relação ao perfil sócio demográfico dos infectados pelo Sars-CoV-2, em uma amostragem parcial de 314 participantes maiores de 18 anos, mostra que 71% (n=222) é do sexo feminino, com faixa etária (**Figura 1**) entre 20-29 anos, e 29% (n=92) entre 30-39 anos, tais prevalências também foram observadas em um estudo com 2364 pessoas realizado no estado do Ceará.<sup>3</sup> Este perfil pode estar relacionado às dificuldades encontradas em manter os jovens em distanciamento social, observado em festas clandestinas em bares e restaurantes, cujo público-alvo geralmente está em torno da população dessa faixa de idade, e que gera aglomerações. Sobre a ocupação (**Figura 2**), 13% (n=40) são profissionais de saúde da linha de frente, 10% (n=31) profissionais de saúde que não estão na linha de frente, 21% (n=67) profissionais que atendem o público em geral, como em supermercados, bancos, lojas, transportes, entre outros, 11% (n=36) são estudantes de cursos da área de saúde e 45% (n=140) pertencem à outras ocupações.

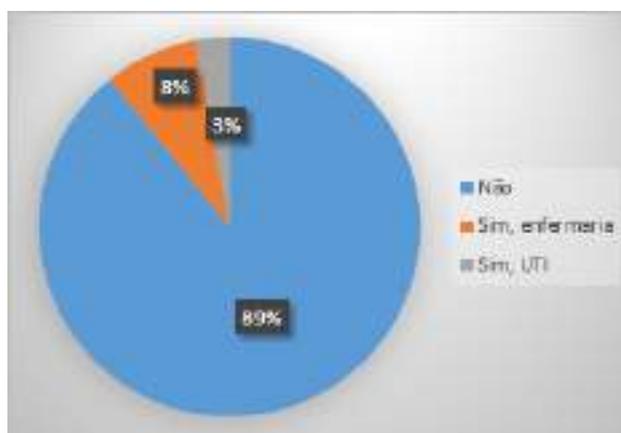


**Figura 1-** Faixa etária de indivíduos infectados pelo SARV-CoV-2. Fonte: Dados da Pesquisa (2021)



**Figura 2** – Ocupação dos indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2. Fonte: Dados da Pesquisa (2021)

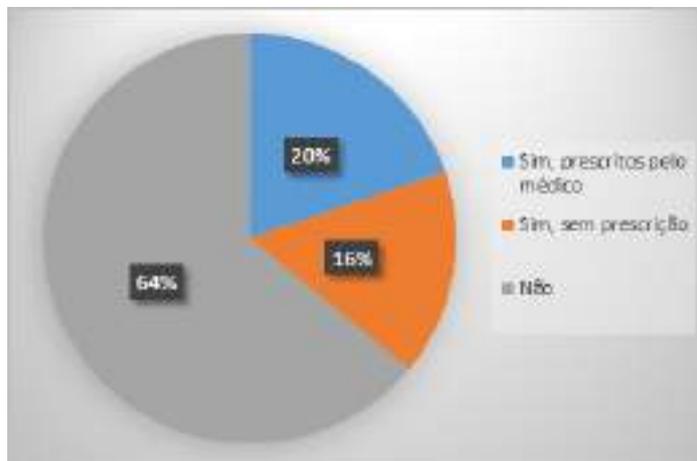
A respeito da evolução da doença, o teste mais utilizado para diagnóstico foi o Swab nasal (detector de antígeno/RT-PCR, *Real-Time Reverse Transcription–Polymerase Chain*) com 72% (n=226) e que o período de realização do teste foi de 3 a 7 dias do início dos sintomas, correspondendo 78% dos respondentes, demonstrando assim possibilidade de uso de medicamento precoce. Além disso, os três sintomas físicos mais relatados foram cefaleia 69% (n=217), astenia e dor no corpo 66% (n=208), Anosmia 63% (n=197), Ageusia 54% (n = 169), febre 46% (n=146) e Dispneia 27% (n=85). Sobre internação (**Figura 3**), 89% (n=280) não precisou ficar internado e 23% (n=72) teve óbito pela doença na família.



**Figura 3** - Necessidade de internação dos indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2. Fonte: Dados da Pesquisa (2021)

Dos indivíduos infectados, 57% foram infectados no primeiro semestre de 2021, o que pode estar relacionado às festas de final de ano e carnaval, época em que se observou um aumento exponencial na curva de casos confirmados e de mortes/dia no Brasil no mês de março.

Em relação ao tratamento, 64% (n=201) (**Figura 4**) não fez uso de suplementos/medicamentos preventivos, isto é, antes de ser infectado e 45% (n=140) não fez uso de tratamento precoce (**Figura 5**), ou seja, no início dos sintomas.



**Figura 4** - Uso de suplementos/medicamentos preventivos pelos indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2- Fonte: Dados da Pesquisa (2021).



**Figura 5** - Uso de tratamento precoce pelos indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2- Fonte: Dados da Pesquisa (2021)

Dentre os infectados, 41% são do tipo sanguíneo A+, seguidos de 35% O+, 14% B+. Dentre os internados, 41% possuíam tipo sanguíneo A+, sendo que destes, 14% foram internados em UTI. Vale ressaltar que dos pacientes internados na UTI, 44,5% foram do tipo sanguíneo O+.

Assim, pode-se correlacionar a tipagem sanguínea com a maior probabilidade de internações e/ou com maiores intercorrências da doença, podendo talvez relacionar inclusive com pior prognóstico desta.

## Discussões

Após as descrições do perfil dos indivíduos infectados pelos SARS-CoV-2 serem apresentadas neste estudo, tendo o sexo feminino com maior número de infectados, e faixa etária atingida de 20 a 39 anos, ainda se tem um dado parcial destes resultados e faz necessário o acompanhamento do perfil no Brasil e no mundo. Para tanto, um dado considerado muito importante, é que aproximadamente 93% (208.596.811/224.292.807) das pessoas infectadas por COVID-19 no mundo se recuperaram, o Brasil é o 3º país que obteve até o momento o maior número de recuperados da COVID-19 (20.029.040 ou 9,6%), atrás dos Estados Unidos (37.402.081 ou 17,9%) e Índia (32.073.465 ou 15,4%).<sup>2</sup> Isso indica que toda precaução utilizada de distanciamento social, o uso de máscaras e álcool em gel, vem sendo essenciais para que em breve a situação seja cada vez melhor. Além de considerar, a imunização uma prevenção eficaz no controle desta pandemia, que se repercute em seu segundo ano, inclusive algumas empresas apresentam resultados promissores, nas negociações e

compras antecipadas para aumentar o número de vacinas.<sup>4</sup>

Além de considerar que neste estudo 91% dos entrevistados realizaram algum teste recomendado para identificar o SARS-CoV-2, sendo grande relevância a realização pois, a expectativa é que, com o aumento de testes, a taxa de letalidade diminua, isso quer dizer que com o passar dos dias e aumento dos números de testes feitos no Brasil, a taxa de mortalidade se reduz dentro de um padrão esperado.<sup>5</sup> A incidência de exames realizados no Brasil é de 10.921 por 100 mil habitantes.<sup>2</sup>

Um estudo realizado na China mostrou que febre (87,9%), tosse seca, fadiga, produção de escarro e dispneia (18,6%) são os principais sintomas dos pacientes infectados, seguidos de dor de garganta e cefaleia (13%).<sup>6</sup> Diante disso, vale comparar os dados com a nossa pesquisa, em que 69% dos participantes se queixaram de cefaleia, 46% de febre, 27% de dispnéia o que demonstra uma possível variação em relação aos dados de outro estudo, mas deve se considerar o local pesquisado, a população entrevistada, as possíveis comorbidades e o período de realização dos estudos.

O tipo sanguíneo A+ foi o predominante na infecção pelo SARS-CoV2 em 41%, o que corrobora com o estudo de Yaylaci e colaboradores

(2020), na análise do grupo sanguíneo dos pacientes o tipo A+ foi o mais comum, sendo 44,3%, 176 pacientes.<sup>7</sup>

Sobre a influência da tipagem sanguínea no desenrolar da infecção da COVID-19, estudos realizaram associação de todo o genoma do sistema ABO a suscetibilidades para efeitos em atividades relacionadas a enzima de conversão da angiotensina, contagem de glóbulos vermelhos, concentração de hemoglobina, hematócrito e tromboembolismo.<sup>8</sup>

Além disso, pesquisas de metanálise realizadas em 2012 já denotavam que tipagens sanguíneas do tipo não O, apresentavam maior predisposição a desenvolvimento de tromboembolismo venoso, condição essa bastante relevante hoje dentro do quadro de infecção e de possíveis repercussões hemodinâmicas da COVID-19.<sup>9</sup> Ponto importante a ser discutido, já que pode agravar o quadro do paciente internado, causando tromboembolismo pulmonar, o que piora o quadro pulmonar do paciente, já em estado grave pela infecção respiratória e comprometimento prévio dos pulmões.<sup>10</sup>

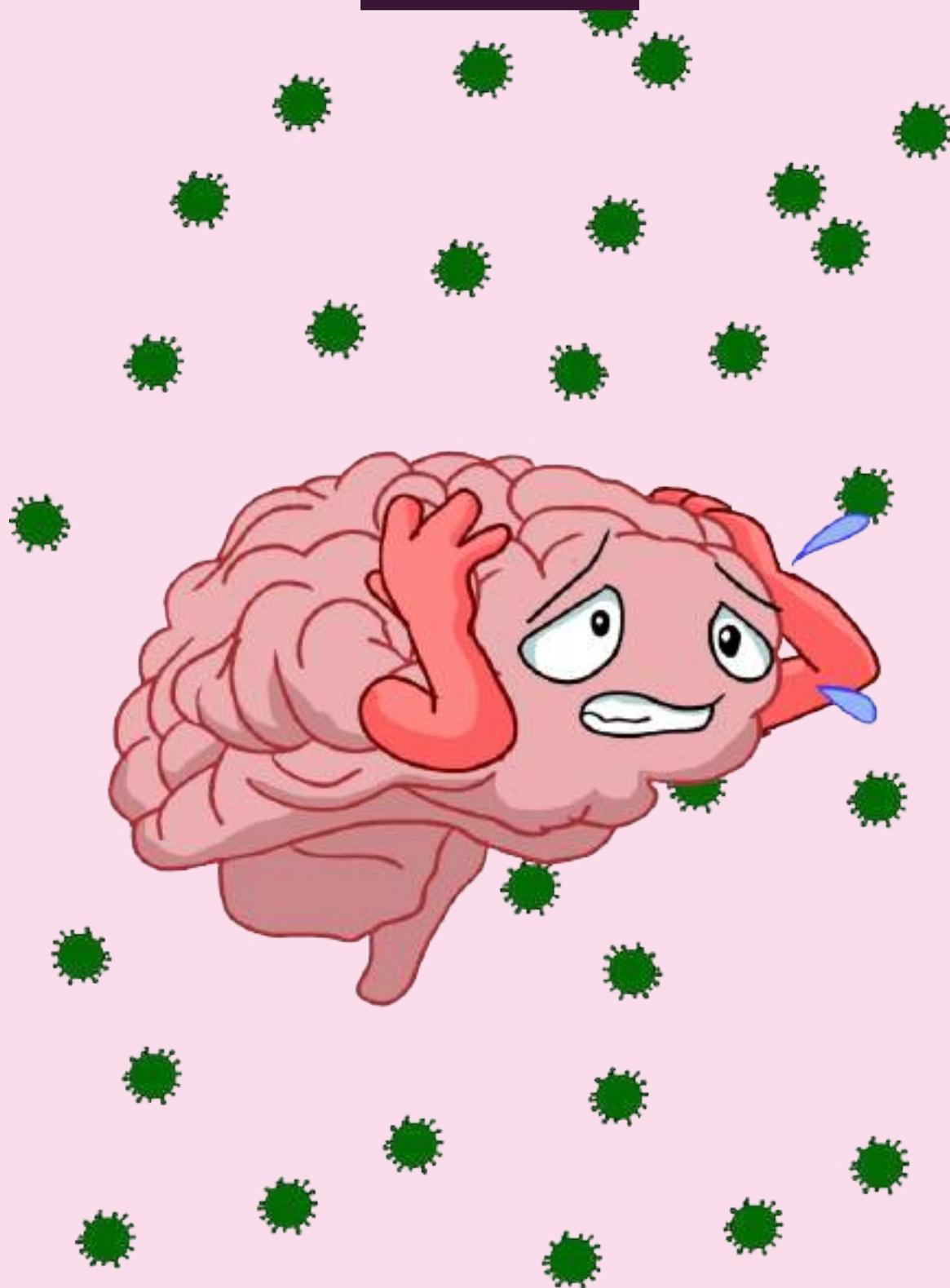
Em um estudo transversal retrospectivo realizado na unidade de terapia intensiva (UTI) de um hospital de nível terciário dedicado ao COVID-19 na cidade de Dhaka, Bangladesh, entre abril de 2020 e novembro de 2020 constatou-se que pacientes com tipo sanguíneo A tiveram maior necessidade de oxigênio suplementar e tiveram maior probabilidade de morrer em comparação aos pacientes com outros tipos sanguíneos ( $p < 0,05$ ).<sup>11</sup> Evidenciando, assim, possíveis relações entre o tipo de sangue e a morbidade/mortalidade devido a COVID-19.

## Considerações Finais

Diante dos dados registrados até o momento, é possível compreender melhor o vírus SARS-CoV-2, no que se refere a sua evolução no organismo do indivíduo, além de compartilhar as evidências científicas, aprofundar o conhecimento, refletir as informações do perfil destes indivíduos e traçar novas estratégias de atuação dos profissionais, inserindo novas condutas nos cursos de graduação, visando o melhor entendimento sobre o assunto. E, considerar a realidade cotidiana como transformadora para o processo de ensino- aprendizagem para educação médica, bem como para a sociedade.

## Referências

1. World Health Organization (WHO): Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic - Acesso em: 03/04/21. Acesso em 18/09/21 às 15:00 Disponível em: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019?gclid=CjwKCAjw3pWDBhB3EiwAV1c5rD5o\\_cKTKZBjN7m0OSa4X2FOiftTg\\_hwa-Jsj3Zf7hY2xO60smlCaxoCragQAvD\\_BwE](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019?gclid=CjwKCAjw3pWDBhB3EiwAV1c5rD5o_cKTKZBjN7m0OSa4X2FOiftTg_hwa-Jsj3Zf7hY2xO60smlCaxoCragQAvD_BwE)
2. Brasil MS, Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico Especial: Doença pelo novo Coronavírus – COVID-19. Semana 36, 05/09 a 11/9/2021.
3. Lima DLL et al. Covid19 no estado do Ceará, Brasil: comportamentos e crenças na chegada da pandemia. Ciênc. saúde coletiva 25 (5), Maio 2020.
4. Matta GC, Rego S, Souto EP, et al. Os impactos sociais da Covid-19 no Brasil: populações vulnerabilizadas e respostas à pandemia [online]. Rio de Janeiro: Observatório Covid 19; Editora FIOCRUZ, 2021, 221 p. Informação para ação na Covid-19 series. 2021
5. Porto EL, Domingues AL, Souza AC, et al. Mortalidade por Covid-19 no Brasil: perfil sociodemográfico das primeiras semanas. Research, Society and Development, v. 10, n. 1. 2021.
6. Lima CMAO. Informações sobre o novo coronavírus (COVID-19). Radil Bras. Março-Abril, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rb/a/MsJz6qXfjpkXg6qVj4Hfj/?lang=pt>
7. Yaylaci S, Dheir H, Íssever K, et al. O efeito dos antígenos de grupo sanguíneo abo e rh sobre admissão em unidade de terapia intensiva e mortalidade em paciente com infecção por COVID-19. Rev. Assoc. Med. Bras., 2020.pag -86-90. Disponível em: [https://www.scielo-br.translate.google.com/j/ramb/a/hThxxsCbclQrQ47xdm8JDhq/?x\\_tr\\_sl=en&x\\_tr\\_tl=pt&x\\_tr hl=pt-BR&x\\_tr\\_pto=nui,sc,elem](https://www.scielo-br.translate.google.com/j/ramb/a/hThxxsCbclQrQ47xdm8JDhq/?x_tr_sl=en&x_tr_tl=pt&x_tr hl=pt-BR&x_tr_pto=nui,sc,elem)
8. Ziets M, Zucker J, Tatonetti NP. Associations between blood type and COVID-19 infection, intubation and death. Nat Commun. Dez. 2020; 11 (1):5761.
9. Dentali F, Sironi AP, Turato S, et al. et al. Non-O blood type is the commonest genetic risk factor for VTE: results from a meta-analysis of the literature. Semin. Thrombosis Hemost. 38, 535–548 (2012).
10. Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. Trombose e covid-19: entenda tudo sobre essa relação. Acesso em 19/09/21 às 22 horas. Disponível em: <https://coronavirus.saude.mg.gov.br/blog/151-trombose-e-covid>
11. Halim MR, Saha S, Haque IU, et al. ABO blood group and outcomes in patients with covid-19 admitted in the intensive care unit( ICU): a retrospective study in a tertiary-level hospital in bangladesh. JMDH. Set. 2021; 14:2429-36.



# Manifestações Neurológicas da COVID-19

# Manifestações Neurológicas da COVID-19

Lucas Porto Ferreira

Luiza Serafini Balestrassi

Tamiris Araújo Silva

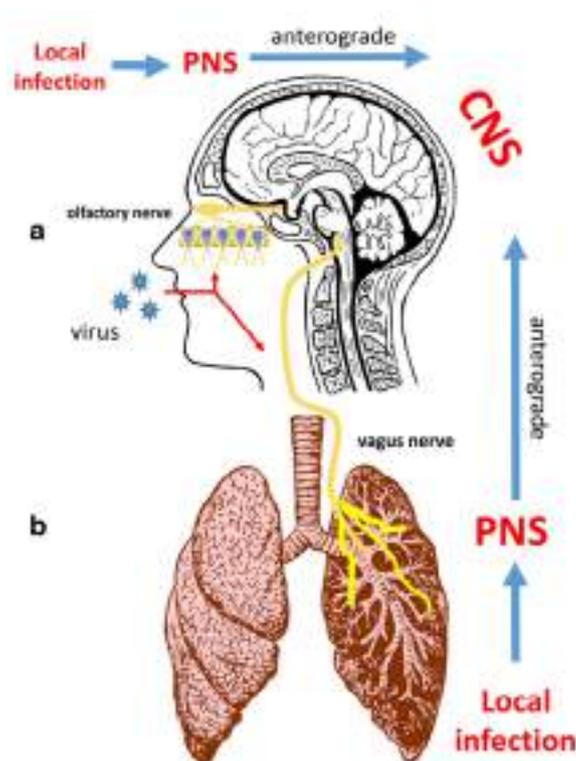
## Introdução

Desde dezembro de 2019, a população mundial vem sofrendo as consequências da disseminação de um novo coronavírus agora denominado de Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2 (SARS-CoV-2, *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*). Em março de 2020, a Organização Mundial de Saúde declarou uma pandemia decorrente da doença causada pelo SARS-CoV-2, a *Corona Virus Disease 2019* (COVID-19), que apresenta um espectro de gravidade bastante heterogêneo, desde casos assintomáticos até portadores de uma síndrome respiratória aguda grave podendo levar a morte.<sup>1,2</sup> Durante os últimos anos, com o aumento do número de casos, o surgimento de novas cepas e o entendimento das diversas táticas usadas pelo vírus para infectar o corpo humano, ficou claro que a doença compromete não somente os pulmões, mas também leva a injúria de diversos órgãos e sistemas, sendo que uma proporção significativa de doentes tem manifestações neurológicas subsequente à infecção pelo SARS-CoV-2.<sup>3,4</sup>

A infecção pelo SARS-CoV-2 tem sido associada a um comprometimento tanto do sistema nervoso central (SNC) quanto do sistema nervoso periférico (SNP), devido a sua habilidade neurotrópica e neuroinvasiva, causando inflamação e desmielinização neuronal. Apesar de vacinas efetivas e sua ampla distribuição, milhões de pessoas irão manifestar complicações crônicas da doença, algumas delas, neurológicas.<sup>4,5</sup>

## Mecanismo Neurotrópico do SARS-CoV-2

O SNC é um órgão altamente protegido da infecção por patógenos, nesse caso específico, de infecções virais, em virtude de uma barreira hematoencefálica e resposta imune extremamente efetivas.<sup>5</sup> Entretanto, alguns vírus conseguem burlar essas defesas e penetrar no SNC por via hematogênica ou via fluxo axonal retrógrado, resultando em patologias imunomediadas incapacitantes (**Figura 1**).<sup>6,7</sup> Uma vez que o vírus escapa dessas barreiras fisiológicas, a primeira linha de defesa no SNC é a ativação da micrógliia. Uma vez iniciado o processo, as células da glia conferem neuroproteção de curto prazo ou desencadeiam neurodegeneração de longo prazo, dependendo da interação entre citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias liberadas durante a ação do vírus.<sup>5</sup>

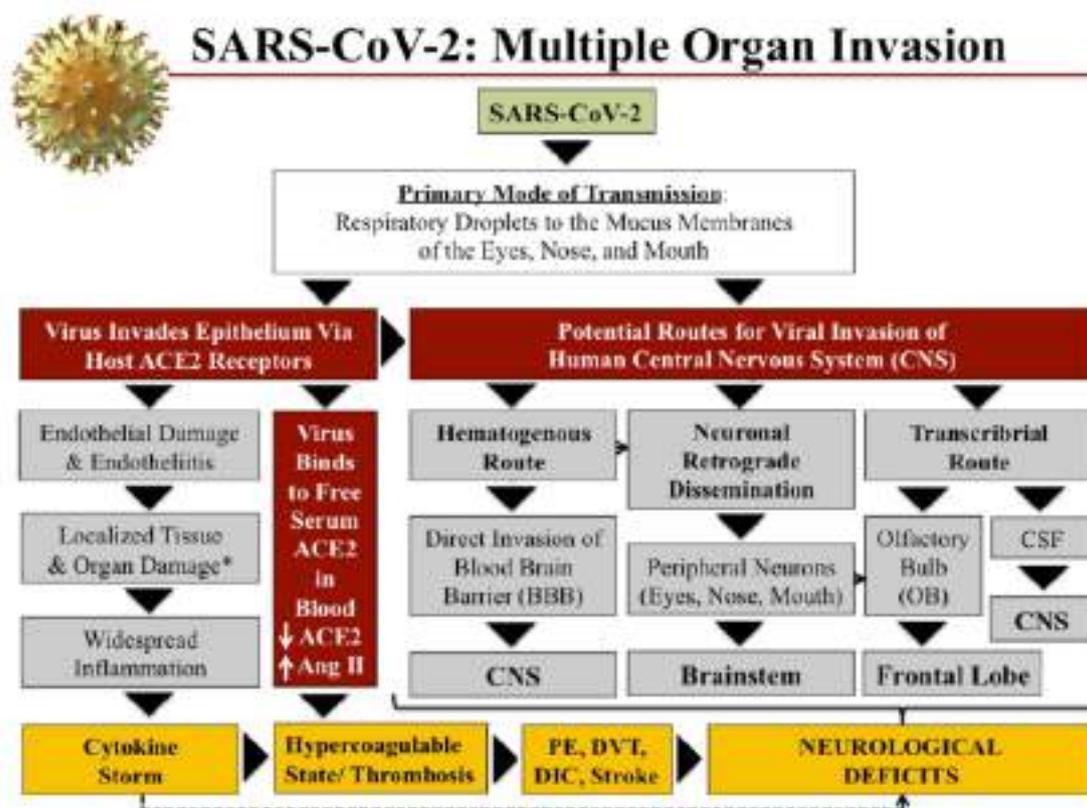


**Figura 1:** **a.** O vírus penetra no SNC infectando receptores neuronais no epitélio olfatório nasal para atingir o cérebro, através de um fluxo axonal retrógrado pelo nervo olfatório. **b.** Alguns vírus respiratórios espalham dos pulmões para o SNC através do nervo vago. Fonte: Yachou, *et al.* 2020.<sup>7</sup>

Os nervos olfatórios fornecem a porta de entrada do vírus ao cérebro, devido à proximidade dos bulbos olfatórios, localizados na cavidade nasal, e o tecido encefálico.<sup>3,8,9</sup> Além disso, há evidência da presença de material genético e proteínas do SARS-CoV-2 em amostras de tecido cerebral, sugerindo um

dano direto ao sistema nervoso.<sup>4,10</sup> O vírus também desencadeia uma intensa resposta imunológica, descrita como uma síndrome de tempestade de citocinas, caracterizada por uma hipercitocinemia, seguido de um estado hiperinflamatório fulminante com posterior falência multiorgânica, geralmente fatal.<sup>3</sup> A principal citocina envolvida nesse processo é a interleucina-6 (IL-6), que está diretamente relacionada a gravidade dos sintomas de COVID-19. Para mais, a IL-6 é a principal responsável pela ativação imune no SNC e consequente injúria neuronal.<sup>11</sup>

Outra hipótese é que o ectodomínio da proteína espiculada do SARS-CoV-2 apresenta uma grande afinidade por receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), com presença abundante no endotélio de capilares cerebrais, pelos quais, o vírus ganha acesso através da barreira hematoencefálica e causa danos ao sistema nervoso. Tem sido proposto que células da glia e neurônios cerebrais também expressam receptores ECA2, o que os tornam alvos do SARS-CoV-2. Por fim, o vírus leva a uma disfunção endotelial com hipercoagulabilidade, evidenciado pelos níveis elevados de proteína C reativa e D-dímero, justificando a ocorrência de isquemia cerebral nos pacientes diagnosticados com COVID-19 (Figura 2).<sup>3, 12-15</sup>



**Figura 2:** Patogênese proposta para o SARS-CoV-2 invadir o SNC em humanos. Fonte: Baig AM, Sanders EC, 2020.<sup>4</sup>

## Complicações Neurológicas da COVID-19

As manifestações neurológicas da COVID-19 podem ser amplamente divididas em duas categorias: aquelas que ocorrem durante a fase aguda (parainfecciosas) e as manifestações pós-virais que ocorrem após a fase aguda (pós-infecciosas).<sup>8,16</sup>

### Anosmia e Ageusia

A perda de olfato e de paladar associados à COVID-19 têm sido bem documentadas na literatura sendo os sintomas iniciais mais comuns da infecção.<sup>3</sup> Cerca de 40% a 60% dos doentes desenvolvem perda do olfato e, após os testes, quase 90% persistem com a alteração.<sup>17</sup> A disfunção olfatória e gustativa, apresenta-se em diferentes espectros, desde a hiposmia e hipogeusia até anosmia e ageusia, o que pode levar à anorexia e à perda de peso.<sup>1,8</sup>

Tem sido proposto que o vírus atinja o sistema nervoso central de várias formas diferentes, dentre eles, a partir da placa de cribriforme que está intimamente em contato com o bulbo olfatório, sendo a causa subjacente da anosmia. Está bem estabelecido que o SARS-CoV-2 pode explorar o receptor da ECA2 para obter a entrada nas células. A maioria dos doentes recuperam, porém

outros podem desenvolver alterações permanentes.<sup>5,8,17,18</sup>

### Cefaleia

A cefaleia também está entre as manifestações iniciais mais frequentes em diversos pacientes diagnosticados com COVID-19.<sup>8</sup> Geralmente os pacientes cursam com dor de moderada a severa intensidade, do tipo tensional, localizada na região bitemporal, retrocular ou, às vezes, frontal e que piora ao abaixar a cabeça. É mais comum em pessoas com passado médico de cefaleia. Alguns mecanismos fisiopatológicos foram sugeridos, particularmente para justificar a dor na região periorbitária e frontal. Notavelmente, pode estar relacionado com a invasão direta do SARS-CoV-2 às terminações nervosas do nervo trigêmeo na cavidade nasal. Outro mecanismo proposto é a ativação trigemino-vascular devido ao envolvimento de células endoteliais das paredes dos vasos com alta expressão de receptores ECA2. Um terceiro mecanismo proposto é a liberação de mediadores pro-inflamatórios e citocinas durante a COVID-19 que estimulam as terminações nervosas trigeminais perivasculares com consequente desenvolvimento da cefaleia.<sup>19,20</sup>

## Encefalopatia e Encefalite

A encefalopatia é a complicação neurológica mais comum em pacientes hospitalizados com COVID-19, cursando com alteração de consciência, sintomas neuropsiquiátricos, desorientação, cefaleia, crises epiléticas e alucinações. O início dos sintomas ocorre, em média, após 8 dias de evolução da COVID-19 e estão associados a casos mais severos, idade avançada, níveis elevados de creatinofosfoquinase, linfopenia e uremia. O líquido cefalorraquidiano (LCR) demonstra uma leve pleocitose (leucócitos  $> 5\text{mm}^3$ ), com hiperproteínoorraquia (proteínas  $> 40\text{mg/dL}$ ) e PCR (*Polymerase Chain Reaction*) para SARS-CoV-2 positivo. A ressonância magnética de crânio (RM) pode demonstrar, em pacientes mais graves, imagens hiperintensas difusas, bilateralmente simétricas, sugestivas de uma leucoencefalopatia hipóxico-isquêmica tardia.<sup>1,16</sup>

A invasão viral direta ao parênquima cerebral é rara, mas há relatos de pacientes com crises epiléticas associadas a lesões no lobo temporal em que o vírus estava presente no LCR, mas ausente no teste de swab nasal.<sup>17</sup>

## Mielite

Dentre as manifestações neurológicas associadas à COVID-19, casos de acometimento da medula espinhal também foram descritos, apesar de raros, podendo se manifestar com sintomas motores, sensitivos e autonômicos. Várias formas de mielite foram relatadas com a COVID-19, sendo a mielite transversa longitudinal extensa a forma mais comum. De modo geral, os sintomas iniciaram após 10 dias do início dos sintomas respiratórios. No exame de imagem observa-se um envolvimento de pelo menos três segmentos da medula espinhal com acometimento da substância branca e substância cinzenta. Na análise de LCR, ficou evidente uma pleocitose linfocítica, porém o vírus não foi detectado no líquido. A manifestação é classificada como pós-infecciosa, de caráter autoimune, sendo assim, o tratamento indicado é a imunoterapia com corticoterapia em altas doses ou plasmaférese, ocasionando significativa melhora clínica.<sup>1,17,21</sup>

## Doenças Cerebrovasculares

A infecção pelo SARS-CoV-2 associa-se a um risco elevado de acidente vascular cerebral (AVC, sendo o AVC isquêmico, a hemorragia intracraniana (HIC) e a trombose venosa cerebral (TVC), os mais frequentes.<sup>1,16</sup> O risco pode variar de acordo com a gravidade da doença e, na maioria dos casos, o AVC isquêmico

ocorre em pacientes já com fatores de risco cardiovascular estabelecidos, como diabetes mellitus, hipertensão arterial, tabagismo, hiperlipidemia e fibrilação atrial.<sup>2</sup> Na maioria dos casos, o AVC se manifestou em até 3 semanas do início dos sintomas respiratórios, porém, em uma minoria, é o sintoma que leva o paciente a procurar o atendimento inicial.<sup>16,21</sup>

Muitos mecanismos foram evidenciados, em especial, a trombofilia relacionada ao vírus ou à resposta imunológica do hospedeiro, conforme sugere a elevação de marcadores de hipercoagulabilidade e inflamação. Outro fator de risco relacionado aos eventos cerebrovasculares inclui a disfunção miocárdica associada à infecção pelo vírus, sendo um mecanismo potencial de AVC embólico, tanto pela miocardite por SARS-CoV-2 quanto pela disfunção relacionada à doença crítica.<sup>1,8,21</sup>

Diante da alta prevalência de AVC isquêmico na COVID-19 com fatores de risco típicos, a abordagem diagnóstica inicial deve ser semelhante ao protocolo utilizado para todos os pacientes com suspeita de AVC, seja ele isquêmico ou hemorrágico, seguindo os mesmos padrões de cuidados para pacientes sem COVID-19, sempre associados ao suporte necessário para o controle de infecção.<sup>17</sup> Em relação a gravidade, o AVC associado à COVID-19 mostrou-se mais frequente em pacientes jovens, com escore do *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS) maior, picos de D-dímero elevados, de etiologia criptogênica e com oclusão proximal de grandes artérias em comparação com pacientes com AVC sem COVID-19. Além disso, a mortalidade e incapacidade após acidente vascular cerebral isquêmico foram maiores entre aqueles com COVID-19 subjacente.<sup>1,8,16</sup>

A HIC foi relatada em pacientes que foram acometidos pela forma grave da doença e as características são as seguintes: HIC lobar ou multilobar, hemorragia pontina e hemorragia cerebelar, com desfecho fatal em 47% dos casos.<sup>1,2</sup>

Finalmente, casos de TVC foram relatados e provavelmente relacionados com a coagulopatia ligada a COVID-19. A maioria dos casos foram em homens e uma alta taxa de mortalidade.<sup>1,2</sup>

## **Síndrome de Guillain-Barré (SGB)**

Entre as manifestações neurológicas associadas ao COVID-19, a SGB e suas variantes estiveram presentes em menos de 0,5% dos pacientes hospitalizados.<sup>1</sup> A doença manifesta-se como fraqueza muscular progressiva e ascendente, acometendo musculatura respiratória, bulbar e craniana podendo gerar um quadro

de insuficiência respiratória em casos mais graves, com necessidade de ventilação mecânica, além de outros sintomas como hiporreflexia/arreflexia, parestesia e dor neuropática.<sup>16,17</sup> O intervalo entre o início dos sintomas virais associados à COVID-19 e o desenvolvimento de fraqueza muscular variaram de 4 a 35 dias. Alguns relatos sugerem uma progressão mais rápida e mais grave em casos associados a doença quando comparados a outras etiologias. Dentre as variantes descritas, a Síndrome de Miller Fisher e outras formas variantes bulbares de SGB, foram relatadas.<sup>3,22</sup> Na análise do LCR, foi observada a dissociação albuminocitológica, porém o vírus não foi detectado. Os estudos eletrodiagnósticos foram consistentes com um processo neuropático desmielinizante e, por vezes, um comprometimento axonal foi observado.<sup>3</sup> Os anticorpos antigangliosídeos foram negativos na maioria dos doentes, exceto naqueles com a variante Miller-Fisher.<sup>1,17, 22</sup> Em relação ao manejo, paciente com diagnóstico de SGB no contexto de COVID-19 devem ser tratados como outros pacientes, com imunoglobulina intravenosa (IGIV) e plasmaférese. A maioria dos casos obteve um bom resultado com a utilização das terapias imunológicas.<sup>1,17,18</sup>

## Crises Epiléticas

As crises epiléticas foram reportadas em menos de 1% dos pacientes hospitalizados com COVID-19 e provavelmente não estiveram relacionadas com a infecção pelo SARS-CoV-2.<sup>1,9,23</sup>

## Miopatia

O envolvimento do músculo esquelético foi relatado em pacientes diagnosticados com COVID-19. Em casos severos, a miopatia do doente crítico foi a mais frequente, estando relacionada com a gravidade da disfunção respiratória, resposta inflamatória sistêmica e sepse.<sup>1,16,17,19</sup>

A ECA2 também está presente nos miócitos sendo um alvo potencial de penetração do SARS-CoV-2 diretamente no músculo via receptores de ECA2 levando a miosite. Além disso, o estado hiper inflamatório e a tempestade de citocinas em fases avançadas da COVID-19, pode justificar a destruição muscular imunomediadas. Considerando o número crescente de paciente diagnosticado com COVID-19, a miopatia pode ser considerada a maior causa de incapacidade física crônica pós-COVID.<sup>23</sup>

## Conclusão

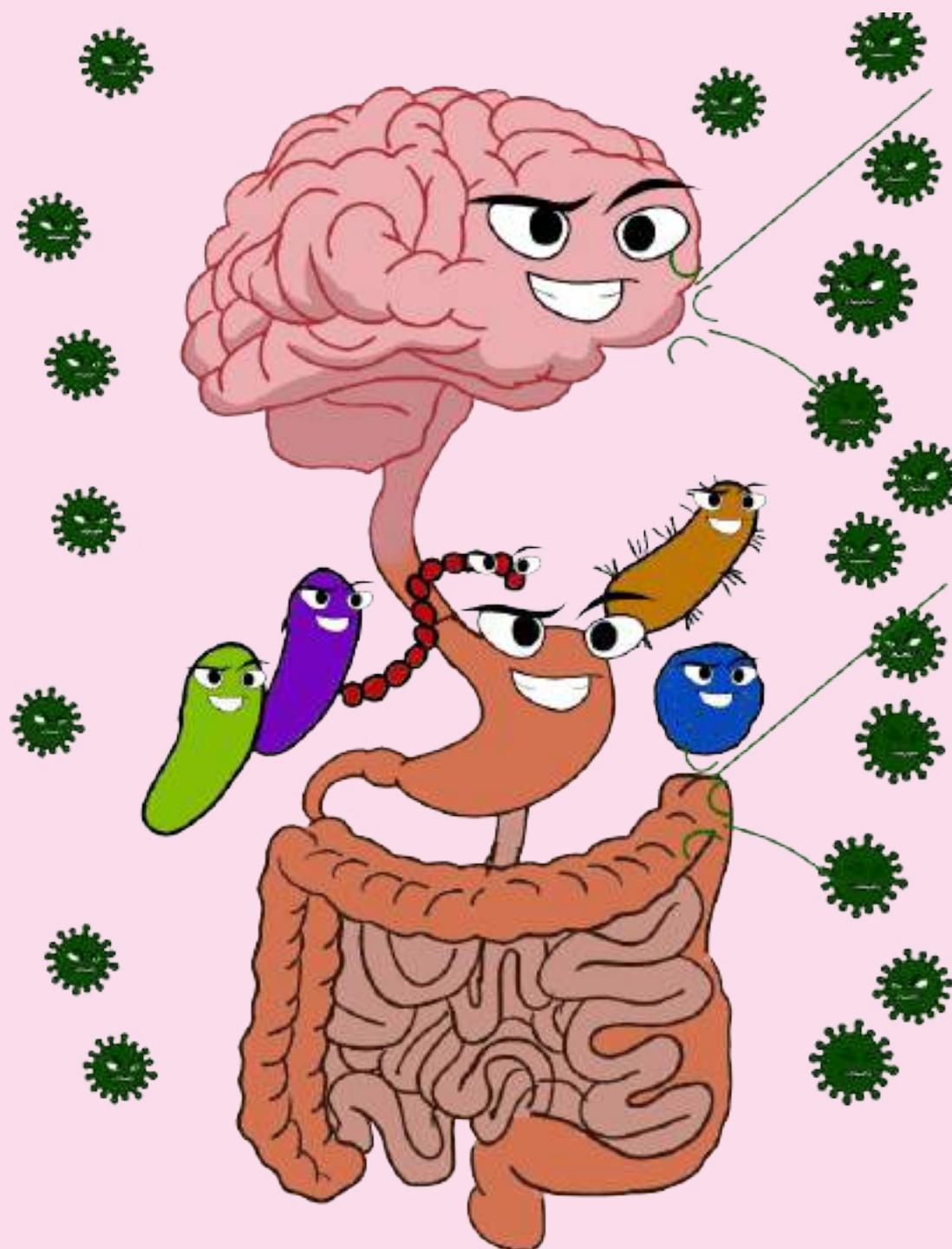
A heterogeneidade das descrições clínicas, radiológicas e patológicas das manifestações neurológicas associadas a COVID-19 sugere que diferentes vias patogênicas estão envolvidas. Até o momento, não há nenhum argumento consistente para a neuropatogenicidade como a presença do SARS-CoV-2 no LCR ou no tecido cerebral. De modo geral, a maioria das manifestações neurológicas estão relacionadas ao estado séptico, resposta inflamatória sistêmica e tempestade de citocinas. O reconhecimento e o entendimento dos diferentes mecanismos patológicos são importantes para melhor manejo clínico de pacientes diagnosticados com COVID-19 e sintomas neurológicos.

## Referências

1. Maury A, Lyoubi A, Peiffer-Smadja N, de Broucker T, Meppiel E. Neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 and other coronaviruses: A narrative review for clinicians. *Rev Neurol (Paris)*. 2021 Jan-Feb;177(1-2):51-64. doi: 10.1016/j.neurol.2020.10.001. Epub 2020 Dec 16. PMID: 33446327; PMCID: PMC7832485.
2. Rifino N, Censori B, Agazzi E, Alimonti D, Bonito V, Camera G, Conti MZ, Foresti C, Frigeni B, Gerevini S, Grimoldi M, La Gioia S, Partziguian T, Quadri S, Riva R, Servalli MC, Sgarzi M, Storti B, Vedovello M, Venturelli E, Viganò M, Callegaro A, Arosio M, Sessa M. Neurologic manifestations in 1760 COVID-19 patients admitted to Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo, Italy. *J Neurol*. 2021 Jul;268(7):2331-2338. doi: 10.1007/s00415-020-10251-5. Epub 2020 Oct 7. PMID: 33026520; PMCID: PMC7539268.
3. Payus AO, Liew Sat Lin C, Mohd Noh M, Jeffree MS, Ali RA. SARS-CoV-2 infection of the nervous system: A review of the literature on neurological involvement in novel coronavirus disease-(COVID-19). *Bosn J Basic Med Sci*. 2020 Aug 3;20(3):283-292. doi: 10.17305/bjbm.2020.4860. PMID: 32530389; PMCID: PMC7416180.
4. Baig AM, Sanders EC. Potential neuroinvasive pathways of SARS-CoV-2: Deciphering the spectrum of neurological deficit seen in coronavirus disease-2019 (COVID-19). *J Med Virol*. 2020 Oct;92(10):1845-1857. doi: 10.1002/jmv.26105. Epub 2020 Jun 29. PMID: 32492193; PMCID: PMC7300748.
5. Sharifian-Dorche M, Huot P, Oshero M, Wen D, Saveriano A, Giacomini PS, Antel JP, Mowla A. Neurological complications of coronavirus infection; a comparative review and lessons learned during the COVID-19 pandemic.
6. De Felice FG, Tovar-Moll F, Moll J, Munoz DP, Ferreira ST. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and the Central Nervous System. *Trends Neurosci*. 2020 Jun;43(6):355-357. doi: 10.1016/j.tins.2020.04.004. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32359765; PMCID: PMC7172664.

7. Yachou, Y, El Idrissi A, Belapasov V. et al. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. *Neurol Sci* 41, 2657–2669 (2020). <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04575-3>.
8. Divani, AA, Andalib, S, Biller, J. et al. Central Nervous System Manifestations Associated with COVID-19. *Curr Neurol Neurosci Rep* 20, 60 (2020). <https://doi.org/10.1007/s11910-020-01079-7>
9. Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *J Neurol Sci*. 2020 Jun 15;413:116832. doi: 10.1016/j.jns.2020.116832. Epub 2020 Apr 11. PMID: 32299017; PMCID: PMC7151535.
10. Baig AM. Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2. *CNS Neurosci Ther*. 2020 May;26(5):499-501. doi: 10.1111/cns.13372. Epub 2020 Apr 7. PMID: 32266761; PMCID: PMC7163592.
11. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J Virol* 2020;94(7):e00127-20.
12. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol* 2020. <https://doi.org/10.1002/jmv.25728>.
13. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: Tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci* 2020;11(7):995-8.
14. Guo J, Huang Z, Lin L, Lv J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease: A viewpoint on the potential influence of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers on onset and severity of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *J Am Heart Assoc* 2020;9(7):e016219. <https://doi.org/10.1161/jaha.120.016219>.
15. Sharifi-Razavi A, Karimi N, Rouhani N. COVID 19 and intra cerebral hemorrhage: Causative or coincidental. *New Microbes New Infect* 2020;35:100669. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100669>.
16. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, Kneen R, Defres S, Sejvar J, Solomon T. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol*. 2020 Sep;19(9):767-783. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0. Epub 2020 Jul 2. PMID: 32622375; PMCID: PMC7332267.
17. *Continuum (Minneapolis)* 2021;27(4, Neuroinfectious Disease):1051-1065.
18. Mehraeen E, Behnezhad F, Salehi MA, Noori T, Harandi H, SeyedAlinaghi S. Olfactory and gustatory dysfunctions due to the coronavirus disease (COVID-19): a review of current evidence. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021 Feb;278(2):307-312. doi: 10.1007/s00405-020-06120-6. Epub 2020 Jun 17. PMID: 32556781; PMCID: PMC7297932.

19. Sharifian-Dorche M, Huot P, Osherov M, Wen D, Saveriano A, Giacomini PS, Antel JP, Mowla A. Neurological complications of coronavirus infection; a comparative review and lessons learned during the COVID-19 pandemic. *J Neurol Sci.* 2020 Oct 15;417:117085. doi: 10.1016/j.jns.2020.117085. Epub 2020 Aug 7. PMID: 32871412; PMCID: PMC7413162.
20. H. Bolay, A. Gül, B. Baykan, COVID-19 is a Real Headache!, *Headache* (2020 May 15), <https://doi.org/10.1111/head.13856> PMID: 32412101.
21. Elkind MSV, Cucchiara BL, Korolnik IJ. COVID-19: Neurologic complications and management of neurologic conditions. *UpToDate*, abr 2021.
22. Montalvan V, Lee J, Bueso T, De Toledo J, Rivas K. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020 Jul;194:105921. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.105921. Epub 2020 May 15. PMID: 32422545; PMCID: PMC7227498.
23. Sharifian-Dorche M, Huot P, Osherov M, Wen D, Saveriano A, Giacomini PS, Antel JP, Mowla A. Neurological complications of coronavirus infection; a comparative review and lessons learned during the COVID-19 pandemic. *J Neurol Sci.* 2020 Oct 15;417:117085. doi: 10.1016/j.jns.2020.117085. Epub 2020 Aug 7. PMID: 32871412; PMCID: PMC7413162.



# A Intrigante Relação do Eixo Neuro-Imuno-Microbiano com a COVID-19

# A Intrigante Relação do Eixo Neuro-Imuno-Microbiano com a COVID-19

Marileia Chaves Andrade

Rodolfo Souza de Faria

Iara Silva Leite de Faria

## Intestino: Maior Órgão Linfóide e Habitat Microbiano do Corpo

Trilhões de microrganismos, predominantemente bactérias, constituem a microbiota humana, que atualmente é por si só considerada um órgão funcional. A colonização de bactérias no organismo humano inicia-se na vida intrauterina, dando continuidade após o nascimento e por toda a vida, de origem da microbiota da mãe e do ambiente, locais de interface do corpo com o ambiente externo: pele e mucosa dos tratos urogenital, respiratório e digestório.<sup>1,2</sup> O trato digestório, especialmente o intestino, comporta a maior diversidade e quantidade do microbioma bacteriano, com representantes simbióticos, pertencentes aos filos predominantes Firmicutes e Bacteroidetes, e representantes potencialmente patogênicos pertencentes ao filo Proteobactérias, por exemplo. Esses microrganismos usam diferentes fontes de energia e formam uma complexa rede de interações com ações tróficas e metabólicas.<sup>2</sup>

Além de abrigar 70% do microbioma (conjunto de genes dos microrganismos da microbiota) do corpo, o intestino, esse órgão espetacular cuja função está além da alimentação, é o maior órgão linfóide do corpo e participa da manutenção da homeostase imunológica no organismo, estabelecendo íntima relação com antígenos da dieta e da microbiota autóctone. O tecido linfóide associado a mucosa do intestino, denominado GALT (*Gut-Associated Lymphoid Tissue*) é formado por células imunes dispersas na lâmina própria das vilosidades intestinais e células organizadas nos folículos linfóides das placas de Peyer e linfonodos mesentéricos que drenam a região.<sup>3</sup> Atividades imunológicas reguladoras

estabelecidas no intestino têm papel fundamental para o desenvolvimento de fenômenos importantes para a homeostase imune local e sistêmica, como a tolerância oral e geração de linfócitos T reguladores induzidos que ajudam a manter a autoimunidade fisiológica.<sup>4,5</sup>

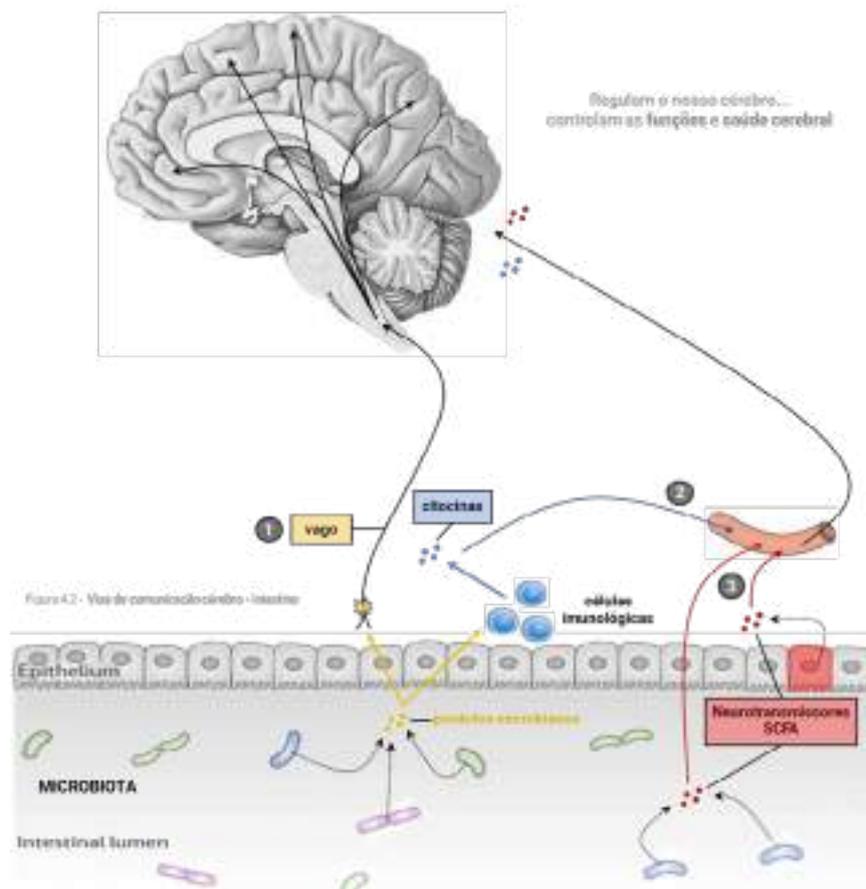
Pelas relações que o intestino estabelece com outros órgãos/sistemas, a homeostase imune tem papel fundamental na homeostase do organismo, de forma direta ou indireta. Um exemplo direto, é a relação, há muito conhecida, do intestino com o cérebro na digestão, saciedade e, nos efeitos cognitivos e psicológicos.<sup>6</sup> Mais recentemente, outro elemento fundamental foi adicionado nessa interação: a microbiota. Embora recém-integrada ao eixo, tem-se aumentado o número de estudos que demonstram que a microbiota autóctone exerce e sofre influência do eixo cérebro-intestino<sup>4</sup> em condições fisiológicas e patológicas. Os efeitos da microbiota intestinal no funcionamento do cérebro são possíveis pela comunicação via nervosa, via endócrina e via imunológica<sup>6</sup> (abaixo descritas), tornando-se fundamental entender o papel da microbiota no contexto de doenças, principalmente em doenças que tenham envolvimento desses órgãos, como é o caso dos aspectos sistêmicos da COVID-19.

## **Características Estruturais e Funcionais do Eixo Cérebro-Intestino-Microbiota**

Carregamos em nossas cabeças uma estrutura de apenas 1,5 kg, o cérebro humano. E devemos saber que de nenhum outro lugar, mas apenas do cérebro, geramos nossas percepções, sentimos o cheiro e gosto do mundo, criamos as imagens, nos movimentamos. Ele é a morada dos nossos sentimentos: a felicidade, o prazer, o medo, o amor e o luto. Nele e por meio dele, de uma maneira especial, possuímos os pensamentos e a razão, criamos memórias e nos tornamos o que somos.<sup>7,8</sup> Mas, mesmo com sua estrutura complexa o cérebro depende de outras estruturas para o seu funcionamento, como o intestino e a microbiota.

Nossa microbiota intestinal, além de auxiliar na digestão, sintetizar vitaminas, degradar toxinas, contribuir para a maturação e estímulo do sistema imune, participa das funções e saúde cerebral.<sup>6,8</sup> Sendo assim, devemos ter um eficiente sistema de comunicação entre essas estruturas (intestino e cérebro). Mas, ainda fica a pergunta: como bactérias intestinais podem afetar o cérebro? A resposta envolve em destaque três vias de comunicação: (1) através de neurônios aferentes do vago, (2) através de citocinas do sistema imunológico, (3) através dos

próprios produtos microbianos e das células epiteliais intestinais<sup>9</sup>, como ilustrado na **Figura 1**.



**Figura 1:** Vias de comunicação entre o intestino - cérebro. (1) através de neurônios aferentes vagos, (2) através de citocinas do sistema imunológico, (3) através dos próprios produtos microbianos e células epiteliais intestinais. SCFAs (ácidos graxos de cadeia curta). Fonte: Adaptado de Cryan JF, et al, 2019.<sup>7</sup>

Essas três vias não só favorecem uma comunicação constante da microbiota com os nossos neurônios, regulando as funções e a saúde cerebral, mas também há relações específicas em diferentes situações. Bravo e colaboradores<sup>10</sup>, mostraram que *Lactobacillus rhamnosus* foi capaz de reduzir o estresse e o comportamento relacionado à ansiedade e à depressão em roedores. Além disso, esses efeitos comportamentais não foram encontrados nos camundongos vagotomizados, identificando o vago como a principal via de comunicação recrutada para essa situação.

Em outros casos, essa relação é estabelecida por citocinas, e alguns trabalhos mostram que a bactéria *Bacteroides fragilis* contribui para a ativação de linfócitos

T reguladores que podem proteger o sistema nervoso central (SNC) no caso de doenças desmielinizantes.<sup>11-15</sup> Além dessas duas vias, nosso cérebro é regulado diretamente pelos produtos microbianos e das células epiteliais intestinais; e trabalhos em modelo experimental demonstraram que ratos tratados com *B. fragilis* foram capazes de restaurar a interação com o ambiente, melhorando anormalidades comportamentais sociais do autismo.<sup>13</sup> Assim, o cérebro recebe constantemente influência direta e indireta de nosso intestino, de maneira imunológica e microbiana, modulando suas funções, regulando sua saúde e revertendo processos de doença.

## **Infecção pelo SARS-CoV-2 e Impacto na Microbiota Intestinal e no Sistema Nervoso: Papel na Patogênese**

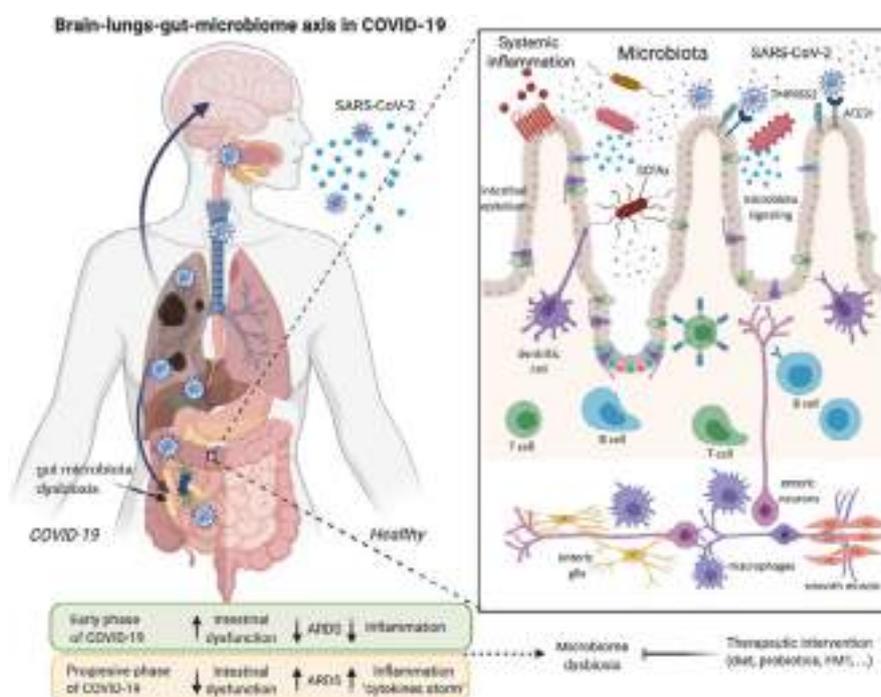
Denominado de novo Coronavírus, o SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) é o agente etiológico da COVID-19 (Coronavirus Disease 2019), doença semelhante a pneumonia clássica, identificada pela primeira vez em dezembro de 2019 em Wuhan, na China, e que se espalhou rapidamente devastando os sistemas de saúde e econômico de vários países do mundo. A principal forma de transmissão do vírus é horizontal, através de partículas

em aerossóis, adicionalmente por contato direto, e vertical da mãe para o filho.<sup>16</sup>

A análise do perfil clínico dos pacientes tem demonstrado o envolvimento de outros órgãos além do pulmão (sítio primário de infecção), evidenciando o papel do processo inflamatório sistêmico ou do tropismo do vírus. Sintomas digestivos (anorexia, dor abdominal, vômito e diarreia), além do isolamento do material genético do SARS-CoV-2 nas fezes em mais de 50% dos pacientes infectados, demonstram o envolvimento do intestino na fase inicial da COVID-19 e o papel do trato digestório como potencial rota de transmissão.<sup>17</sup> Além do envolvimento do intestino, mais de um terço dos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 apresentam sintomas neurológicos, e a literatura científica discute possibilidades de neuroinvasão por diferentes rotas, dentre elas, pela transmissão sináptica retrógrada, pelo bulbo olfatório, pela via hematogênica e alterações na barreira sangue-cérebro, e pelo eixo cérebro-intestino.<sup>18</sup>

Uma vez que parâmetros sintomatológicos e de isolamento do vírus evidenciam sua presença no eixo cérebro-intestino, é fundamental entender toda a complexidade das relações que o vírus ativo pode desencadear nesses ambientes. Inflamação intestinal normalmente é acompanhada de destruição da integridade epitelial e maior acesso

da microbiota intestinal ao GALT, com ativação da imunidade inata e adaptativa e liberação de citocinas pró-inflamatórias para a circulação sistêmica (**Figura 2**)<sup>19</sup>, comprometendo o estado geral do paciente. Estudos demonstram que pacientes com COVID-19 com sintomas digestivos têm maior tempo de hospitalização e um curso clínico desfavorável quando comparados com pacientes sem sintomas digestivos.<sup>20</sup>



**Figura 2-** Relação do SARS-CoV-2 com o eixo cérebro-pulmão-intestino-microbioma na COVID-19. Fonte: Villapol S, 2019.<sup>19</sup>

Torna-se fundamental investigar mais profundamente o impacto da infecção pelo SARS-CoV-2 sobre a abundância e diversidade de bactérias da microbiota intestinal, bem como suas consequências na evolução e gravidade da COVID-19, para, quem sabe, se determinar um possível biomarcador microbiano de prognóstico. Por exemplo, *Ruminococcus gnavus*, identificado em pacientes com COVID-19, foi positivamente correlacionado com marcadores inflamatórios.<sup>21</sup> Em outro estudo, observou-se uma maior abundância de *Coprobacillus*, *Clostridium ramosum*, e *Clostridium hathewayi* em pacientes com COVID-19 grave, e uma relação inversa com a abundância de *Faecalibacterium prausnitzii*, uma bactéria sabidamente com potencial anti-inflamatório.<sup>19</sup> Observou-se também que as alterações na microbiota intestinal em pacientes com COVID-19 permaneceram após a alta hospitalar e pôde ser fortemente correlacionada com persistência de alguns sintomas.<sup>22</sup>

Há ainda uma série de limitações que impedem estabelecer uma relação absoluta desses parâmetros com o quadro clínico da COVID-19, a citar o número de pacientes avaliados, avaliação transversal, análise metagenômica mais aprofundada, dentre outros, mas é indiscutível que os estudos abrem caminho para a importância do conhecimento mais ampliado da relação do SARS-CoV-2 no organismo, especialmente no que diz respeito às perturbações no eixo neuro-imuno-microbiano.

## **Perspectivas Terapêuticas Microbianas na Luta Contra o SARS-CoV-2**

Destacada a importância da microbiota e sua relação com sistema imune do intestino e com o SNC, há que se considerar a possibilidade de intervenções terapêuticas no restabelecimento da homeostase microbiana no intestino, como potencial profilático, terapêutico, adjuvante ou complementar para o enfrentamento da pandemia da COVID-19.

Probióticos são microrganismos vivos, pertencem à categoria de alimentos funcionais, e têm vários benefícios na disponibilização de nutrientes essenciais no intestino, na regulação do bioecossistema bacteriano e na modulação da atividade de células do sistema imune. Essas ações terão

um impacto na saúde do organismo por se tratar de eventos fundamentais para uma efetiva resposta em processos infecciosos e parasitários.<sup>23</sup> Há tempos já se conhece os benefícios de probióticos na resposta contra vírus respiratórios, cujo mecanismo principal de ação parece estar relacionado à modulação da imunidade inata e aumento da atividade da imunidade adaptativa dos linfócitos T CD8 citotóxicos.<sup>24</sup> Reforçando esse possível benefício do uso de probióticos na COVID-19, destaca-se também o fato deles apresentarem ação sobre o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), molécula que estabelece a interação com a proteína *Spike* do SARS-CoV-2 nas células, e participa do processo de entrada do vírus nas células permissivas do organismo. Isso ocorre pela produção de peptídeos microbianos bioativos que bloqueiam o sítio ativo da ECA2.<sup>23</sup>

Prebióticos são componentes alimentares não-digeríveis encontrados em frutas, alguns produtos lácteos, grãos, cereais, dentre outros, e por estimularem o crescimento e sobrevivência de algumas bactérias simbióticas, ajudam no restabelecimento da homeostase microbiana intestinal e também da regulação imune. Portanto, podem ter também um impacto profilático/terapêutico positivo na COVID-19.<sup>23</sup>

Apesar de bastante promissor, ainda há necessidade de mais estudos

clínicos suportados por estudos prévios *in vitro* e em modelos animais, para compreender o efetivo e seletivo uso de probióticos e prebióticos na prevenção do agravamento do quadro clínico da COVID-19. Pelo amplo papel da microbiota no organismo, essas substâncias também podem auxiliar no controle dos sintomas pós-COVID-19, auxiliando no equilíbrio do intestino e, por sua vez, o equilíbrio do eixo pulmão-cérebro-intestino (sistema imune).

## Referências

1. Agostinis C, Mangogna A, Bossi F, et al. Uterine Immunity and Microbiota: A Shifting Paradigm. *Front Immunol*. 2019 Oct 17;10:2387. doi: 10.3389/fimmu.2019.02387.
2. Scarpellini E, Fagoonee S, Rinninella E, et al. Gut Microbiota and Liver Interaction through Immune System Cross-Talk: A Comprehensive Review at the Time of the SARS-CoV-2 Pandemic. *J Clin Med*. 2020;9(8):2488. doi:10.3390/jcm9082488.
3. Calder, P. Feeding the immune system. *Proceedings of the Nutrition Society*.2013; 72(3), 299-309. doi:10.1017/S0029665113001286.
4. Tanoue T, Atarashi K, Honda K. Development and maintenance of intestinal regulatory T cells. *Nat Rev Immunol*. 2016 May;16(5):295-309. doi: 10.1038/nri.2016.36. Epub 2016 Apr 18.
5. Weiner HL, da Cunha AP, Quintana F, Wu H. Oral tolerance. *Immunol Rev*. 2011 May;241(1):241-59. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01017.x.
6. Liang S, Wu X, Jin F. Gut-Brain Psychology: Rethinking Psychology From the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Front Integr Neurosci*. 2018;12:33. Published 2018 Sep 11. doi:10.3389/fnint.2018.00033.
7. Cryan JF, O’Riordan KJ, Cowan CSM, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev*. 2019;99(4):1877-2013. doi: 10.1152/physrev.00018.2018. PMID: 31460832.
8. Fung TC, Olson CA, Hsiao EY. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nat Neurosci*. 2017;20(2):145-155.
9. Kelly JR, Keane VO, Cryan JF, Clarke G, Dinan TG. Mood and Microbes: Gut to Brain Communication in Depression. *Gastroenterol Clin North Am*. 2019;48(3):389-405.
10. Martin CR, Osadchiy V, Kalani A, Mayer EA. The Brain-Gut-Microbiome Axis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2018;6(2):133-148.
11. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(10):701-712.

12. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, et al. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(38):16050-16055.
13. Ochoa-Repáraz J, Mielcarz DW, Wang Y, et al. A polysaccharide from the human commensal *Bacteroides fragilis* protects against CNS demyelinating disease. *Mucosal Immunol*. 2010;3(5):487-495.
14. Ochoa-Repáraz J, Kirby TO, Kasper LH. The Gut Microbiome and Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(6):a029017.
15. Vuong HE, Hsiao EY. Emerging Roles for the Gut Microbiome in Autism Spectrum Disorder. *Biol Psychiatry*. 2017;81(5):411-423.
16. Shinu P, Morsy MA, Deb PK, et al. SARS CoV-2 Organotropism Associated Pathogenic Relationship of Gut-Brain Axis and Illness. *Front Mol Biosci*. 2020;7:606779. Published 2020 Dec 22. doi:10.3389/fmolb.2020.606779.
17. Kipkorir V, Cheruiyot I, Ngure B, Misiani M, Munguti J. Prolonged SARS-CoV-2 RNA detection in anal/rectal swabs and stool specimens in COVID-19 patients after negative conversion in nasopharyngeal RT-PCR test. *J Med Virol*. 2020;92(11):2328-2331. doi:10.1002/jmv.26007.
18. Xu J, Wu Z, Zhang M, et al. The Role of the Gastrointestinal System in Neuroinvasion by SARS-CoV-2. *Front Neurosci*. 2021;15:694446. Published 2021 Jul 2. doi:10.3389/fnins.2021.694446.
19. Villapol S. Gastrointestinal symptoms associated with COVID-19: impact on the gut microbiome. *Transl Res*. 2020;226:57-69. doi:10.1016/j.trsl.2020.08.004.
20. Pan L., Mu M., Yang P. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2020;115:766-773.
21. Gou W F.Y., Yue L., Chen G.-D. Gut microbiota may underlie the predisposition of healthy individuals to COVID-19. medRxiv. 2020 preprint.
22. Zhou Y, Zhang J, Zhang et al. Linking the gut microbiota to persistent symptoms in survivors of COVID-19 after discharge. *J Microbiol*. 2021;59(10):941-948. doi:10.1007/s12275-021-1206-5.
23. Olaimat AN, Aolymat I, Al-Holy M, et al. The potential application of probiotics and prebiotics for the prevention and treatment of COVID-19. *NPJ Sci Food*. 2020;4:17. Published 2020 Oct 5. doi:10.1038/s41538-020-00078-9
24. Al Kassaa, I. *New Insights on Antiviral Probiotics: From Research to Applications* (Springer, 2016).



## Hesitação Vacinal Durante a Pandemia da COVID-19 no Brasil

# Hesitação Vacinal Durante a Pandemia da COVID-19 no Brasil

Pedro Henrique Machado Teixeira

Lucas Brites Siqueira

Paulo José Oliveira Cortez

Alex Bacadini França

Luciano Magalhães Vitorino

## Introdução

Desde março de 2020, o mundo está sofrendo com a pandemia da COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*).<sup>1</sup> No Brasil, o primeiro caso de COVID-19 foi detectado no mês de fevereiro de 2020,<sup>2</sup> e a primeira morte ocorreu em 17 de março de 2020. Aproximadamente um mês após o primeiro óbito, o Brasil contabilizou 25.262 infectados e 1.532 óbitos.<sup>3</sup> Com ausência de ações do Governo Federal, de alguns Governos Estaduais e com constantes ataques à ciência e comportamento negacionista de uma parte da população, o Brasil tornou-se o epicentro da pandemia.<sup>4,5</sup> No dia 01 de setembro de 2021, o número de infectados e óbitos subiu exponencialmente para 20.804,215 milhões e 581.150 mil óbitos, respectivamente.<sup>3</sup>

No início da pandemia, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendou algumas medidas preventivas, dentre elas, o distanciamento social, o uso de máscaras e higienização frequente das mãos.<sup>6,7</sup> Não há dúvidas de que desde o início a comunidade científica e profissionais de saúde estavam à procura de tratamentos contra a COVID-19, porém, até o momento as formas de tratamentos são pouco eficazes.<sup>8,9</sup> Por mais que haja medidas preventivas e poucas evidências de tratamento, é um consenso entre os especialistas que a forma mais eficaz de combater os casos moderados, graves e a mortalidade por COVID-19 é por meio da vacina.<sup>10</sup>

Uma vacina segura e eficaz é uma ferramenta essencial para controlar a pandemia da COVID-19. Em 25 de junho de 2021, 23 vacinas tinham avançado para o estágio 3 de ensaios clínicos e mais de uma dúzia foi aprovada em vários países. A vacina da Pfizer – BioNTech (BNT162b)- foi aprovada em 90 países, já a vacina de Oxford-AstraZeneca (ChAdOx1 nCoV-19) tem a maioria das autorizações em 115 países.<sup>11</sup> No início da coleta de dados dessa pesquisa (01/03/2021) estava aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), com registro definitivo da vacina da Pfizer, junto à BioNTech (23/02/2021) e aprovada para uso emergencial à CoronaVac (17/01/2021), do laboratório Sinovac Life Sciences. Ao término da coleta de dados, a vacina da AstraZeneca junto à Universidade de Oxford foi aprovada com registro definitivo (12/03/2021) e a vacina Ad26. COV2.S, do laboratório Janssen-Cilag Farmacêutica foi aprovada para uso emergencial (31/03/2021).<sup>12</sup>

Diversas informações incorretas e sem fundamentação científica sobre a origem, prevenção e tratamento da COVID-19 foram e continuam sendo veiculadas por diversos meios de comunicação, em especial sobre as vacinas contra a COVID-19.<sup>13,14</sup> Isso fortalece os movimentos antivacina, implicando em uma maior possibilidade de hesitação vacinal (HV),<sup>15</sup> trazendo grande preocupação

não somente durante a pandemia da COVID-19.<sup>16</sup> Em 2019, a OMS<sup>17</sup> incluiu a HV como uma das dez principais ameaças à saúde global.<sup>17</sup> Entende-se como HV o atraso na aceitação ou a recusa da vacinação, mesmo sendo disponibilizada nos serviços de saúde.<sup>18,19</sup> É um comportamento bastante complexo, influenciado pelos aspectos culturais, sociais, econômicos, regionais e temporais, além dos fatos como complacência, conveniência e confiança com as vacinas.<sup>19</sup>

Devido à situação em que o Brasil se encontra em toda pandemia, e à exposição da população brasileira à desinformação e ao negacionismo proveniente das redes sociais, TV, confissões religiosas e de políticos, como o presidente da república, temos a hipótese que pode ter refletido no comportamento das pessoas com relação à aceitação da vacina da COVID-19. Sendo assim, o objetivo do presente estudo foi descrever os comportamentos de HV durante a pandemia da COVID-19 no Brasil. Os resultados poderão preencher uma importante lacuna na literatura nacional e internacional e auxiliar pesquisadores, profissionais de saúde e gestores de saúde pública a entenderem o comportamento hesitante a respeito da vacina da COVID-19.

## Métodos

Esse capítulo de livro faz parte de um estudo populacional online descritivo e transversal, aprovado em 25 de fevereiro de 2021 pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de Itajubá com parecer número 4.558.835. A coleta de dados foi realizada através de um formulário eletrônico online construído por meio do aplicativo *Google Forms*. O link para acesso ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e questionários foram enviados de forma aleatória e intencional por e-mail, WhatsApp, Facebook ou Instagram.

Para descrever o comportamento hesitante foi utilizado o Questionário de Hesitação Vacinal para COVID-19. Por não haver no Brasil um questionário específico de HV das vacinas da COVID-19, os autores do presente estudo adaptaram os itens do questionário de Hesitação Vacinal Geral Infantil, desenvolvido por *Strategic Advisory Group of Experts on Immunization Working Group (SAGE-WG)* da Organização das Nações Unidas (ONU) e apresentado em português por Sato em 2018.<sup>18</sup> O questionário possui 10 itens (ver tabela 1), em uma escala tipo *Likert*: discordo fortemente (1); discordo (2); nem concordo e nem discordo (3); concordo (4); concordo fortemente (5). Também foi utilizado um questionário sociodemográfico e de saúde para caracterizar os participantes da pesquisa.

## Resultados

Participaram da pesquisa 1.345 participantes, de 234 cidades e 25 estados brasileiros e Distrito Federal. A média de idade dos participantes foi de 35,02 (DP: 14,84) anos, a maioria era do sexo feminino (62,5%), solteiro (51,2%) e 40,4% eram profissionais de saúde. Em relação à COVID-19, 89,7% dos participantes informaram que têm ou tinham um amigo ou familiar com COVID-19, 32,3% concordaram ou concordaram fortemente que faziam parte do grupo de risco da COVID-19. A grande maioria (98,1%) não possuía contraindicação médica para as vacinas em geral. Em relação às denominações religiosas, 53,1% dos participantes eram católicos, 12,3% evangélicos, 11,3% espíritas, 5,7% informaram que pertenciam a outras religiões e 17,5% não possuíam religião. Quando questionados sobre a frequência de acesso às notícias sobre as vacinas contra a COVID-19 pela TV ou redes sociais, 90,2% dos participantes informaram que tinham acesso diariamente, 7,2% uma vez por semana, 0,9% uma vez a cada duas semanas, 0,4% uma vez por semana e 1,3% não recebiam notícias por esses meios de comunicação. A tabela 1 apresenta os 10 itens do Questionário de Hesitação Vacinal para COVID-19.

**Tabela 1. Frequência dos comportamentos de hesitação vacinal dos participantes (N=1345).**

| Questionário de hesitação vacinal para COVID-19  | n    | %    |
|--|------|------|
| <b>1. Vacinas são importantes para minha saúde</b>   |      |      |
| Discordo fortemente  | 6    | 0,4  |
| Discordo   | 14   | 1,0  |
| Nem concordo e nem discordo  | 31   | 2,3  |
| Concordo   | 226  | 16,8 |
| Concordo fortemente  | 1068 | 79,4 |
| <b>2. Vacinas funcionam</b>  |      |      |
| Discordo fortemente  | 2    | 0,1  |
| Discordo   | 10   | 0,7  |
| Nem concordo e nem discordo  | 61   | 4,5  |
| Concordo   | 278  | 20,7 |
| Concordo fortemente  | 994  | 73,9 |
| <b>3. Me vacinar é importante para saúde das pessoas ao meu redor</b>  |      |      |
| Discordo fortemente  | 12   | 0,9  |
| Discordo   | 16   | 1,2  |
| Nem concordo e nem discordo  | 44   | 3,3  |
| Concordo   | 236  | 17,5 |
| Concordo fortemente  | 1037 | 77,1 |
| <b>4. Em relação a vacinação em geral. Eu não preciso de vacinas para doenças que não são mais comuns atualmente</b> |      |      |
| Discordo fortemente  | 819  | 60,9 |
| Discordo   | 363  | 27,0 |
| Nem concordo e nem discordo  | 66   | 4,9  |
| Concordo   | 70   | 5,2  |
| Concordo fortemente  | 27   | 2,0  |
| <b>5. Em relação a vacinação em geral. Eu sigo as orientações dos profissionais de saúde que me atendem</b>          |      |      |
| Discordo fortemente  | 7    | 0,5  |
| Discordo   | 14   | 1,0  |
| Nem concordo e nem discordo  | 59   | 4,4  |
| Concordo   | 432  | 32,1 |
| Concordo fortemente  | 833  | 61,9 |

---

**6. As vacinas para a COVID-19 aprovadas pela agência sanitária do governo federal (ANVISA) são seguras**

|                             |     |      |
|-----------------------------|-----|------|
| Discordo fortemente         | 28  | 2,1  |
| Discordo                    | 44  | 3,3  |
| Nem concordo e nem discordo | 155 | 11,5 |
| Concordo                    | 467 | 34,7 |
| Concordo fortemente         | 651 | 48,4 |

**7. As vacinas da COVID-19 são seguras como as outras vacinas existentes no calendário vacinal do SUS**

|                             |     |      |
|-----------------------------|-----|------|
| Discordo fortemente         | 48  | 3,6  |
| Discordo                    | 91  | 6,8  |
| Nem concordo e nem discordo | 197 | 14,6 |
| Concordo                    | 436 | 32,4 |
| Concordo fortemente         | 573 | 42,6 |

**8. Vacinar é a melhor forma de me proteger da COVID-19**

|                             |     |      |
|-----------------------------|-----|------|
| Discordo fortemente         | 42  | 3,1  |
| Discordo                    | 76  | 5,7  |
| Nem concordo e nem discordo | 139 | 10,3 |
| Concordo                    | 352 | 26,2 |
| Concordo fortemente         | 736 | 54,7 |

**9. Eu me preocupo com as reações graves das vacinas da COVID-19**

|                             |     |      |
|-----------------------------|-----|------|
| Discordo fortemente         | 169 | 12,6 |
| Discordo                    | 372 | 27,7 |
| Nem concordo e nem discordo | 324 | 24,1 |
| Concordo                    | 306 | 22,8 |
| Concordo fortemente         | 174 | 12,9 |

**10. Tenho ou tinha medo de ser infectado pela COVID-19**

|                             |     |      |
|-----------------------------|-----|------|
| Discordo fortemente         | 45  | 3,3  |
| Discordo                    | 94  | 7,0  |
| Nem concordo e nem discordo | 155 | 11,5 |
| Concordo                    | 518 | 38,5 |
| Concordo fortemente         | 533 | 39,6 |

---

## Discussão

O presente estudo descreveu os comportamentos de HV contra as vacinas da COVID-19 durante a pandemia no Brasil. Identificamos que 1,4% (n=20) dos participantes discordaram ou discordaram fortemente que as vacinas da COVID-19

são importantes para a saúde, 0,8% (n=12) discordaram ou discordaram fortemente que as vacinas funcionam, 2,1% (n=28) discordaram ou discordaram fortemente que vacinar é importante para a saúde das pessoas ao redor, e 5,4% (n=72) discordaram ou discordaram fortemente que as vacinas para a COVID-19 aprovadas pela Anvisa são seguras. Quando a vacina da COVID-19 é comparada com as vacinas existentes no calendário vacinal do SUS, 10,8% (n=139) dos participantes discordam ou discordaram fortemente que são seguras. Cerca de 8,8% (n=118) discordam ou discordaram fortemente que a melhor forma de se proteger contra a COVID-19 é por meio da vacina. Muitos participantes (35,7%; n= 480) informaram que têm preocupação com as reações graves das vacinas da COVID-19 e 10,3% (n= 139) não tinham medo de serem infectados pelo novo Coronavírus. Em relação à vacinação em geral, 7,2% (n=97) informaram que não precisam de vacinas para doenças que não são mais comuns atualmente e 1,5% (n=21) discordam ou discordaram fortemente que seguem as orientações dos profissionais de saúde.

Uma recente revisão com 15 estudos internacionais publicados na base de dados Pubmed (MEDLINE) identificou prevalência de 13,9% de HV para a vacina da COVID-19.<sup>20</sup> Dois estudos brasileiros identificaram prevalência de HV, de 17,5% no Estado do Maranhão, Brasil<sup>21</sup> e 15% no Brasil.<sup>22</sup> Fatores como acreditar

que as vacinas podem causar efeitos colaterais graves, que elas não são rigorosamente testadas antes da autorização, celeridade no processo de elaboração e testes, que elas possam sobrecarregar ou enfraquecer o sistema imunológico podendo causar a doença contra a qual protegem, ausência de apoio dos órgãos federais e estaduais competentes e baixa escolaridade estão associados a maiores chances de HV.<sup>11, 23, 24</sup> Acredita-se que a HV acontece devido a uma falta de habilidades de pensamento crítico e compreensão científica básica. Como exemplo, na Turquia, o número de participantes que responderam 'Ouvi dizer, na Televisão e na Internet, que a vacinação faz mal' foi significativamente maior no grupo de jovens.<sup>25</sup> Além de existirem muitos fatores sociodemográficos em jogo, como raça, status socioeconômico, religião e muito mais.<sup>23, 26</sup>

As afirmações de que as vacinas são importantes para a saúde da própria pessoa, vacinas funcionam e que se vacinar é importante para a saúde das pessoas ao seu redor tiveram resultados similares, afinal 96,2% dos participantes concordaram com a primeira afirmação e 94,6% concordaram com a segunda afirmação e com a terceira afirmação. Os resultados elevados mostram um grande entendimento da população sobre a importância da vacinação em geral para se proteger e proteger os outros, contrapondo-se a um estudo brasileiro de 2018 onde 25,5% dos participantes discordaram de que

as vacinas funcionam.<sup>27</sup> As duas afirmações sobre a vacinação geral, as quais se referiam a não necessidade de vacinas para doenças incomuns atualmente e seguir as orientações dos profissionais de saúde, têm resultados semelhantes, sendo que na primeira afirmação os participantes que discordaram foram 87,9% e na segunda os participantes que concordaram foram 94%. Esses dados reforçam o bom entendimento dos brasileiros, tanto em relação à vacinação quanto em relação a seguir orientação de profissionais capacitados.

Menos da metade dos participantes da pesquisa (48,4%) concordam fortemente que as vacinas aprovadas pela Anvisa são seguras, ao passo que menos da metade (42,6%) concordam fortemente que as vacinas da COVID-19 são tão seguras quanto as demais presentes no calendário vacinal do SUS, sendo que 25% dos participantes têm incerteza ou discordam. Esse elevado nível de incerteza quanto à segurança das vacinas da COVID-19 e quanto a confiabilidade da Anvisa pode atrapalhar uma vacinação efetiva no país. Diante deste cenário, é necessário procurar reconhecer e compreender os medos reais das pessoas em relação à HV. Somado a isso, sugere-se que as informações relacionadas à vacinação devam utilizar linguagem acessível a todos, a fim de aumentar a consciência sobre a necessidade de dissipar mitos e superar quaisquer estigmas ou tabus culturais. Um estudo espanhol<sup>28</sup>, dentre outras conclusões, aponta que são necessárias mais intervenções com o objetivo de alcançar uma melhor comunicação com a população e com os profissionais de saúde. Além de sugerir que deve ser reforçada a mensagem da importância, da efetividade e segurança da vacina contra a COVID-19.

Na afirmação sobre vacinar é a melhor forma de se proteger da COVID-19, 80,9% dos participantes concordaram com o que foi descrito, o que mostra uma elevada conscientização assim como nas afirmações anteriores, porém, como já foi mostrado anteriormente, um quarto dos participantes tem um certo grau de incerteza quanto à segurança das vacinas, por mais que somente 19,1% tenha incerteza ou discorde que a vacinação é a melhor forma de se proteger. No curto prazo, a ação governamental e a remoção da desinformação podem ser as ferramentas eficazes para combater a HV<sup>15, 29</sup> possivelmente aumentar a credibilidade na agência de vigilância sanitária do país.

O presente estudo apresenta limitações e os resultados devem ser interpretados com cautela. Primeiro, o uso de questionários online pode ter viés de seleção na amostragem. Segundo, trata-se de um estudo transversal e descritivo, o que impossibilita a relação de causa e efeito. Terceiro, 40% dos participantes são profissionais de saúde. Finalmente, ainda não há uma escala validada que explore a HV das vacinas da COVID-19. Apesar dessas limitações, os presentes achados

aumentam a compreensão da HV das vacinas da COVID-19 no Brasil e fornecem orientação para possíveis intervenções. Recomendamos que a realização de estudos analíticos e longitudinais para entender melhor os fatores associados à HV das vacinas da COVID-19 durante a pandemia.

## Conclusão

Conclui-se que os principais comportamentos de HV identificados foram: 1) dúvidas com a segurança da vacina da COVID-19; 2) dúvidas se vacinar é a melhor forma de proteger contra a COVID-19; 3) preocupação com as reações graves das vacinas da COVID-19 e, 4) dúvidas se é necessário vacinar contra outras doenças que não são comuns atualmente. A HV é complexa e deve ser levada a sério por profissionais da saúde, tomadores de decisões políticas, especialistas em doenças infecciosas e pesquisadores. A disseminação de desinformação é um dos principais fatores associados à HV. Não há dúvidas que os profissionais de saúde desempenham um papel crucial no aumento da inclinação da sociedade para a vacinação, fornecendo à comunidade informações com base em evidências sobre as vacinas COVID-19.

## Referências

1. Organization WH. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 2020 [cited 2021 Sep 3]. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
2. Brasil. Portaria MS/GM n. 188, de 3 de fevereiro de 2020. Declara Emergência em Saúde Pública de importância Nacional em decorrência da Infecção Humana pelo novo Coronavírus (2019-nCoV) In: Saúde. Md, editor. 24-A ed. Diário Oficial da União, Brasília (DF)2020 Fev 4 p. 1.
3. Lab GCD. Brazil: Coronavirus Pandemic Country Profile Oxford: Global Change Data Lab; 2021 [cited 2021 Sep. 3]. Available from: <https://ourworldindata.org/coronavirus/country/brazil>.
4. The L. COVID-19 in Brazil: "So what?". The Lancet. 2020;395(10235):1461.
5. Hallal PC, Victora CG. Overcoming Brazil's monumental COVID-19 failure: an urgent call to action. Nature Medicine. 2021;27(6):933-.
6. Jegan R, Rajalakshmy P, Subha HJP, et al. 2019-nCoV effects, transmission and preventive measures: an overview. Z Gesundh Wiss. 2021:1-9.

7. Organization WH. Coronavirus disease (COVID-19) advice for the public 2021 [cited 2021 Sep 3]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>.
8. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2020;370:m2980.
9. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis *BMJ* 2021; 373 :n967 doi:10.1136/bmj.n967 [Corrections]
10. Doshi P. Will covid-19 vaccines save lives? Current trials aren't designed to tell us. *BMJ*. 2020;371:m4037.
11. Solís Arce JS, Warren SS, Meriggi NF, et al. COVID-19 vaccine acceptance and hesitancy in low- and middle-income countries. *Nature Medicine*. 2021;27(8):1385-94.
12. Anvisa. Painei: andamento da análise de registro e uso emergencial das vacinas 2021 [cited 2021 Aug 24]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/painei-acompanhe-o-andamento-da-analise-das-vacinas-2013-uso-emergencial>.
13. Tsao S-F, Chen H, Tisseverasinghe T, et al. What social media told us in the time of COVID-19: a scoping review. *The Lancet Digital Health*. 2021;3(3):e175-e94.
14. Loomba S, De Figueiredo A, Piatek SJ, et al. Measuring the impact of COVID-19 vaccine misinformation on vaccination intent in the UK and USA. *Nature Human Behaviour*. 2021;5(3):337-48.
15. Wilson SL, Wiysonge C. Social media and vaccine hesitancy. *BMJ Global Health*. 2020;5(10):e004206.
16. Schwarzinger M, Luchini S. Addressing COVID-19 vaccine hesitancy: is official communication the key? *The Lancet Public Health*. 2021;6(6):e353-e4.
17. Organization WH. Ten threats to global health in 2019 2019 [cited 2021 Sep 3]. Available from: <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019>.
18. Sato APS. What is the importance of vaccine hesitancy in the drop of vaccination coverage in Brazil? *Revista de Saúde Pública*. 2018;52:96.
19. MacDonald NE. Vaccine hesitancy: Definition, scope and determinants. *Vaccine*. 2015;33(34):4161-4.
20. Troiano G, Nardi A. Vaccine hesitancy in the era of COVID-19. *Public Health*. 2021;194:245-51.
21. Oliveira BLCAD, Campos MAG, Queiroz RCDS, et al. Prevalência e fatores associados à hesitação vacinal contra a covid-19 no Maranhão, Brasil. *Revista de Saúde Pública*. 2021;55:12.

22. Joshi A, Kaur M, Kaur R, et al. Predictors of COVID-19 Vaccine Acceptance, Intention, and Hesitancy: A Scoping Review. *Frontiers in Public Health*. 2021;9(1152).
23. Vulpe SN, Rughiniş C. Social amplification of risk and “probable vaccine damage”: A typology of vaccination beliefs in 28 European countries. *Vaccine*. 2021;39(10):1508-15.
24. Pugliese-Garcia M, Heyerdahl LW, Mwamba C, et al. Factors influencing vaccine acceptance and hesitancy in three informal settlements in Lusaka, Zambia. *Vaccine*. 2018;36(37):5617-24.
25. Özceylan G, Toprak D, Esen ES. Vaccine rejection and hesitation in Turkey. *Hum Vaccin Immunother*. 2020;16(5):1034-9.
26. Larson HJ, Jarrett C, Eckersberger E, et al. Understanding vaccine hesitancy around vaccines and vaccination from a global perspective: A systematic review of published literature, 2007–2012. *Vaccine*. 2014;32(19):2150-9.
27. Brown AL, Sperandio M, Turssi CP, et al. Vaccine confidence and hesitancy in Brazil. *Cad Saude Publica*. 2018;34(9):e00011618.
28. Eguia H, Vinciarelli F, Bosque-Prous M, et al. Spain’s Hesitation at the Gates of a COVID-19 Vaccine. *Vaccines*. 2021;9(2):170.
29. Jarrett C, Wilson R, O’Leary M, et al. Strategies for addressing vaccine hesitancy – A systematic review. *Vaccine*. 2015;33(34):4180-90.



## **Eventos Adversos das Vacinas Contra a COVID-19: O Que Sabemos até o Momento**

# Eventos Adversos das Vacinas Contra a COVID-19: O Que Sabemos até o Momento

Vanderléa Aparecida Silva Gonzaga

Renata Pinto Ribeiro Miranda

Júlia Oliveira Carvalho dos Santos

Luan Gabriel Silva Nascimento

Gabriela Gonzaga

## Introdução

A descoberta das vacinas foi um marco importante tanto para a prevenção de diversas doenças infecciosas evitáveis, quanto para salvar vidas, além de trazer benefícios sociais e econômicos. Em 1973, a varíola foi oficialmente declarada erradicada nas Américas e em 1977 em todo o mundo. Programas de imunização em massa foram responsáveis pela erradicação também do sarampo, da rubéola e da síndrome da rubéola congênita no continente americano.

O sucesso de tais programas está diretamente ligado, entre outras causas, à adesão do público-alvo, tornando-se fundamental, desta maneira, a confiança da população na eficiência do imunizante. Apesar de ser um investimento em saúde com grande efetividade, evitando milhões de mortes por ano e aumentando a expectativa de vida, a aceitação das vacinas, infelizmente, não é universal. O movimento antivacinas e a indecisão na utilização das mesmas induzem atitudes que colocam em risco não só a saúde individual do não vacinado, mas de todos à sua volta. É de demasiada importância que desmitifiquemos tal comportamento para que sejam efetivos os meios de promoção à saúde. Além disso, possíveis eventos adversos pós-vacinação podem minar tal confiança, afetando o controle de surtos, epidemias e pandemias. Portanto, entender o processo de produção das vacinas e a realização da farmacovigilância é essencial para analisar a segurança

do imunobiológico, promovendo a confiança da população e dos profissionais de saúde.<sup>1,2</sup>

## Como Ocorre o Desenvolvimento das Vacinas

O desenvolvimento de vacinas é um marco para a ciência pelo fato de prevenir diversas doenças, que antes causavam pandemias. Dessa forma, quando um cidadão é vacinado ocorre a produção de uma resposta imunológica capaz de gerar proteção.<sup>3</sup>

O Programa Nacional de Imunizações (PNI), criado em 1973, é considerado uma referência mundial por ter excelência e resultados comprovados, e um dos exemplos que podem ser citados seria a Campanha da Erradicação da Varíola. Ainda hoje, durante a pandemia do coronavírus, o PNI é utilizado como base para a criação do Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*), de forma a garantir o acesso de toda a população brasileira à vacinação.<sup>4</sup> Outrossim, o desenvolvimento das vacinas utilizadas contra a COVID-19 foi mais rápido por já utilizar tecnologias existentes e conhecidas, além, é claro, do esforço global no combate à pandemia, que colaborou para o compartilhamento de informações.<sup>5</sup>

## Fases ou Etapas do Desenvolvimento das Vacinas

O desenvolvimento de uma nova vacina é muito trabalhoso e deve seguir as seguintes fases:

- **Etapa pré-clínica:** É realizada a construção da ideia da vacina e ocorre o desenvolvimento de um antígeno. Ademais, se utiliza uma plataforma de cultura e testes em animais para avaliar a segurança da vacina e sua imunogenicidade.<sup>6</sup>
- **Fase I:** Ocorre a avaliação da segurança, já sendo os testes realizados em humanos buscando observar os efeitos adversos gerados, além da imunogenicidade. Além disso, a dose e a capacidade de estimular o sistema imunológico também são verificadas.<sup>7</sup>
- **Fase II:** Ocorre a expansão da avaliação da segurança e da imunogenicidade ao aumentar o número de participantes testados. Os dados conferidos nessa fase são base para a próxima etapa.<sup>7</sup>

- **Fase III:** Há expansão ainda maior do número de indivíduos testados, seguindo uma randomização, geralmente com testes duplos ou simples cego. Nessa fase, a vacina é testada em diversos grupos e sua segurança durante a avaliação também é avaliada. Todos os dados dessa fase são utilizados para a requisição da licença da vacina.<sup>7</sup>
- **Fase IV:** Ocorre após a licenciatura da vacina, nessa etapa se observam a segurança e a eficácia na população em geral. Os estudos são de grande porte e geram dados a médio e longo prazo.<sup>7</sup>

## Tecnologias Utilizadas no Desenvolvimento das Vacinas

Quanto às tecnologias utilizadas pode-se ressaltar as seguintes:

- **Vacinas inativadas:** Nesse caso, o agente infeccioso é inoculado inteiro, porém inativado por agentes químicos ou físicos. Além disso, o microrganismo é incapaz de se replicar e gera a imunidade robusta. Para que ocorra a resposta imune desejada, além dos agentes infecciosos usados como antígenos vacinais, adicionam-se adjuvantes para auxiliar na ativação do sistema imune, sendo que o adjuvante mais utilizado nesses casos é o alumínio (quando a vacina com adjuvante é aplicada, o alumínio presente na formulação estimula determinados receptores do sistema imune).<sup>8,9</sup>
- **Vacinas atenuadas:** Nesse caso, o vírus é geneticamente modificado e se torna enfraquecido. Ele não é capaz de gerar a doença, porém gera a resposta imunológica necessária.<sup>6</sup>
- **Vacinas de RNA (Ribonucleic acid) e DNA (Deoxyribonucleic acid):** Nesse caso, são utilizados fragmentos do material genético produzidos em laboratório. Esse método é recente, porém já foi utilizado nas vacinas de HPV (*Human Papillomavirus*) e Hepatite B.<sup>10</sup>
- **Vacinas de vetor viral:** Neste caso, um vírus é utilizado como transportador de proteínas que desencadearão a resposta imunológica. A eficácia desse processo deve levar em consideração a patogenicidade do vírus carreador, visando reduzir ao máximo os riscos de infecção.<sup>11</sup>

## Segurança das vacinas

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define farmacovigilância como a ciência relativa à detecção, avaliação e registro das reações adversas para

determinação de sua incidência, gravidade e a relação de causalidade entre o uso do medicamento e o aparecimento do efeito adverso.<sup>12</sup> Já no Brasil, existiram diversas normas criadas para a regulação da segurança na produção de medicamentos, uma delas foi a Portaria Conjunta 92, publicada em 2008. Essa portaria estabeleceu a relação entre a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz e a Secretaria de Vigilância em Saúde, com o objetivo de prevenir os eventos adversos ou outros problemas relacionados com a vacinação.<sup>13</sup>

Dessa forma, a farmacovigilância garante segurança no uso de medicamentos e vacinas. No caso das vacinas contra a COVID-19, é necessário a verificação de eventos adversos pós-comercialização mesmo que as vacinas já tenham sido aplicadas em larga escala. As informações recolhidas seguem um fluxo de compartilhamento que vai da atenção básica até o Sistema Nacional de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação (SNVEAPV).<sup>3</sup>

## **Eventos Adversos pós-Vacinação**

Reação adversa se refere aos efeitos indesejáveis, desconfortáveis ou desfavoráveis que um medicamento/vacina pode vir a causar, sejam

relacionados a dosagem, alergias ou reações idiossincráticas. A gravidade e incidência dessas reações variam de acordo com sexo, idade, doenças prévias, fatores genéticos, via de administração (via oral, via intravenosa, via intramuscular), dosagem e biodisponibilidade. Todos os fármacos possuem o potencial de causarem reações adversas e, por isso, é necessária a análise do risco-benefício (benefício versus risco de reações adversas).

As vacinas são importantes agentes atuantes na profilaxia de inúmeras doenças, sendo capazes de induzir a resposta imune no indivíduo que a recebe, e uma vez exposto à infecção natural possua anticorpos protetores neutralizantes. Dessa forma, devido aos componentes encontrados na formulação das vacinas, podem ocorrer reações de resposta imunológica anormal e exagerada em pessoas alérgicas, como eczema (inflamação aguda ou crônica na pele, que pode ser causada pelo contato da pele com algum agente agressor ou ser consequência de uso de algum medicamento), rinite, anafilaxia (reação alérgica aguda, com risco de morte, que pode afetar todo o corpo), urticária (reação alérgica na pele, que se manifesta através de manchas avermelhadas, que causam coceira e inchaço) e outros. No caso de vacinas elaboradas partindo de uma versão enfraquecida de um agente infeccioso,

por exemplo, pode causar a doença que deveriam prevenir, mesmo em pessoas saudáveis, mas isso é raro de ocorrer.<sup>14</sup>

A agilidade no tratamento dos sinais e sintomas de reação vacinal é primordial para a recuperação do bem-estar do paciente, sendo necessário levar em conta os antecedentes que já desencadearam reações alérgicas em indivíduos e, caso positivo, considerar como precaução a administração.<sup>14</sup>

## Vacinas Contra a COVID-19

A COVID-19 é uma infecção respiratória aguda causada por uma nova espécie de Coronavírus, denominado SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*), que possui elevada transmissibilidade e que atingiu distribuição global. Ele pertence à família Coronaviridae do subgênero Sarbecovírus, grande família de vírus de RNA de fita simples que pode infectar animais e também seres humanos, causando doenças respiratórias, gastrointestinais, hepáticas e neurológicas. sendo o sétimo coronavírus conhecido a infectar seres humanos.<sup>15</sup>

O SARS-CoV-2 foi descoberto pela primeira vez em dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, província de Hubei, China, em amostras obtidas em pacientes com pneumonia de causa desconhecida. É bastante provável que este vírus tenha se originado de morcegos, apesar de não ter sido identificado ainda o seu reservatório silvestre. O que não está completamente esclarecido é como ele começou a infectar as pessoas na China. No entanto, sabe-se que não é incomum que vírus que infectam animais sofram mutações tornando-os capazes de infectar humanos.<sup>15</sup>

## Vacinas Contra a COVID-19 Disponíveis no Brasil e no Mundo

Na tentativa de barrar os avanços da pandemia causada pela infecção pelo SARS-CoV-2, laboratórios e universidades de todo o mundo começaram uma corrida contra o tempo para desenvolver vacinas, lançando mão das mais variadas e modernas tecnologias disponíveis. Em tempo recorde, quatro vacinas apresentaram resultados promissores, são elas: CoronaVac, AstraZeneca, Pfizer e Janssen. Apesar das reações adversas não terem sido completamente exploradas nas pesquisas iniciais, todas as quatro vacinas foram liberadas para imunização, inclusive no Brasil, devido à grande urgência pandêmica. A seguir é apresentado um breve resumo sobre cada uma delas:

- **CoronaVac:** A vacina CoronaVac foi desenvolvida pela empresa chinesa Sinovac BioNTech e produzida em território nacional brasileiro pelo Instituto Butantan e composta por partes do vírus que são reconhecidas pelo sistema imune. Dessa forma, o Coronavírus usado como antígeno vacinal torna-se incapaz de multiplicar-se e de transmitir a doença. A CoronaVac recebeu autorização temporária de uso emergencial da ANVISA no dia 17 de janeiro de 2021, no Brasil.<sup>16</sup>
- **AstraZeneca:** Desenvolvida pela farmacêutica AstraZeneca em parceria com a universidade de Oxford, a vacina Oxford-AstraZeneca é produzida no Brasil pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). Sua forma biomolecular é baseada no “vetor viral” utilizando o vírus modificado (adenovírus ChAdOx1), que carrega parte do material genético do SARS-CoV-2. Após a vacinação, o adenovírus começa a produzir a proteína *Spike*, que é a responsável pela invasão das células humanas e permite o reconhecimento e destruição das células com SARS-CoV-2. A utilização em território nacional foi aprovada pela ANVISA no dia 12 de março de 2021.<sup>16</sup>
- **Pfizer:** A vacina desenvolvida pela farmacêutica Pfizer em parceria com o laboratório BioNTech, se baseia em RNA mensageiros sintéticos que estimulam o sistema imune a gerar anticorpos contra o SARS-CoV-2. Em 23 de fevereiro de 2021, a ANVISA concedeu o registro definitivo à vacina para prevenção da COVID-19 desenvolvida em parceria pelos laboratórios Pfizer e BioNTech.<sup>17</sup>
- **Janssen:** Baseando-se no mesmo princípio de ação da AstraZeneca/Oxford, a vacina Janssen do grupo Johnson & Johnson utiliza uma tecnologia biomolecular baseada no chamado “vetor viral”, que estimula o sistema imune a produzir anticorpos contra o SARS-CoV-2. A vacina Janssen foi aprovada e autorizada pela ANVISA no dia 10 de março de 2021.<sup>18,19</sup>

## Eventos Adversos Registrados pós-Vacinação Contra a COVID-19

Como citado anteriormente, todos os fármacos possuem o potencial de causar reações adversas, dessa forma, é comum experimentar alguns efeitos colaterais leves a moderados. Isso acontece devido à inflamação gerada pela atividade imunológica em resposta ao antígeno vacinal, sendo frequente a ocorrência de febre baixa ou dores musculares, e não são motivo de alarme. Devemos salientar que cada organismo responde de modo diferente e não experimentar os efeitos colaterais não significa que a vacina foi ineficaz. Para cada uma delas, CoronaVac,

AstraZeneca, Pfizer e Janssen há um tipo de efeito colateral mais incidentemente registrado, sendo estes os principais:

**CoronaVac:** Reações adversas referentes à 1ª dose observadas a partir dos estudos clínicos no Brasil em adultos (18-59 anos) e idosos (com mais de 60 anos):<sup>20</sup>

- Reação muito comum: dor no local da aplicação.
- Reação comum: fadiga, febre, mialgia, diarreia, náusea, dor de cabeça.
- Reação incomum: vômitos, dor abdominal inferior, distensão abdominal, tonturas, tosse, perda de apetite, hipersensibilidade, pressão arterial elevada, hipersensibilidade alérgica ou imediata.

**AstraZeneca:** Reações adversas referentes à 1ª dose observadas a partir dos estudos clínicos:<sup>21,22</sup>

- Reação muito comum: Sensação dolorosa, dor, calor, prurido ou nódoa negra no local de injeção, fadiga, arrepios, dores de cabeça, náuseas, vômitos, mialgia, artralgia.
- Reação comum: Tumefacção ou vermelhidão no local da injeção, febre ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ).
- Reação incomum: Linfadenopatia, diminuição do apetite, tonturas, dor abdominal, hiperidrose (transpiração anormal), prurido, erupção cutânea.

A maioria das reações adversas foi de intensidade leve a moderada e usualmente resolvida dentro de poucos dias após a vacinação.

**Pfizer:** Reações adversas em estudos clínicos multinacionais com *Comirnaty*<sup>TM</sup> (nome comercial da vacina) e experiência pós-autorização em indivíduos com 12 anos de idade ou mais:<sup>23</sup>

- Reação muito comum: Cefaleia, diarreia, artralgia, mialgia, dor no local de injeção, fadiga, arrepios, febre, inchaço no local de injeção.
- Reação comum: Náusea; vômitos, rubor no local de injeção.
- Reação incomum: Linfadenopatia, reações de hipersensibilidade, diminuição de apetite, insônia, letargia, hiperidrose; suor noturno, dor nas extremidades, astenia; mal-estar geral; prurido no local de injeção.
- Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis): Anafilaxia, hipersensibilidade.

**Janssen:** Reações adversas relatadas após vacinação com a vacina COVID-19 (recombinante):<sup>24</sup>

- Reação muito comum: Cefaleia, náusea, mialgia, fadiga, dor no local da injeção.
- Reação comum: Tosse, artralgia, pirexia, eritema no local da injeção, inchaço no local da injeção, calafrios.
- Reação incomum: Tremor, espirros, dor orofaríngea, irritação na pele, hiperidrose, fraqueza muscular, dor nas extremidades, dor nas costas, astenia, mal-estar.

## Recomendações Atuais Frente a Pandemia da COVID-19

É recomendado pelos órgãos de saúde que antes, durante e após a vacinação todas as pessoas devem continuar a seguir as orientações e medidas de segurança para proteção contra a COVID-19. Uma pessoa que se apresenta com sintomas de COVID-19 não deve ser vacinada e, idealmente, a vacinação deve ser adiada até a recuperação clínica total, e pelo menos quatro semanas após o início dos sintomas ou quatro semanas a partir da primeira amostra de PCR (*Polymerase Chain Reaction*) positiva em pessoas assintomáticas. A vacinação pode ser oferecida às pessoas que se recuperaram da COVID-19, que estejam tanto sintomáticas, quanto assintomáticas.<sup>25</sup>

Antes da vacinação, aconselha-se que o profissional de saúde informe a respeito dos possíveis sintomas pós-vacinação, orientando sobre as medicações possíveis para amenizar os sintomas (podem tomar-se antipiréticos e analgésicos). Explicar a importância de se completar a série de vacinação para aperfeiçoar a proteção, marcando a data para a segunda dose. Deve ser utilizado o mesmo produto da vacina para as duas doses ou mais.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a vacina pode ser oferecida a pessoas que já tiveram COVID-19. Dentro de 6 meses após uma infecção natural inicial, os dados disponíveis mostram que a reinfecção sintomática é incomum.<sup>26</sup>

## Considerações Finais

As vacinas são projetadas para gerar imunidade nos indivíduos ao estimular o sistema imunológico a produzir anticorpos neutralizantes contra determinado antígeno, sem os perigos de desenvolver aquela doença. Nesse sentido, devido a essa resposta imune do organismo é comum experimentar alguns efeitos adversos, principalmente os leves e moderados.

As vacinas contra a COVID-19 são seguras e os efeitos adversos conhecidos, dessa forma se vacinar ajuda a proteger contra o desenvolvimento das formas severas da COVID-19, e experimentar alguns efeitos colaterais após a vacinação são sinais de que seu corpo está desenvolvendo a proteção necessária.

Portanto, vale ressaltar que a chance de um indivíduo vacinado desenvolver a COVID-19 é muito menor se comparado a uma pessoa não vacinada, e a proteção máxima da população, e assim o fim da pandemia, só será alcançada quando a quantidade de vacinados for alta o suficiente para impedir a circulação do vírus.

## Referências

1. World Health Organization. [homepage on the Internet]. Immunization coverage. Geneva: WHO; 2015 [cited 2017 Sept. 10]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/en/>
2. Centers for Disease Control and Prevention. [homepage on the Internet]. Ten great public health achievements in the 20th Century. Atlanta: CDC; 2015 [cited 2017 Jan. 20]. Available from: <http://www.cdc.gov/about/history/tengpha.htm>
3. Fundação Oswaldo Cruz (FioCruz). Nota Técnica Observatório COVID-19. Ministério da Saúde. 2021. Disponível em: [https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/46168/2/nota\\_tecnica\\_observatorio\\_covid-19\\_fiocruz\\_-\\_2021-02-19.pdf](https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/46168/2/nota_tecnica_observatorio_covid-19_fiocruz_-_2021-02-19.pdf)
4. Secretaria de Vigilância em Saúde. PLANO NACIONAL DE OPERACIONALIZAÇÃO DA VACINAÇÃO CONTRA A COVID-19. Ministério da Saúde. 9º ed. Brasília:DF. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/publicacoes-tecnicas/guias-e-planos/plano-nacional-de-vacinacao-covid-19/view>
5. Lima EJP, Almeida AM, Kfoury RA. Vacinas para COVID-19: perspectivas e desafios. Residência Pediátrica; 2020: Ahead of Print. Disponível em: [https://cdn.publisher.gn1.link/residenciapediatrica.com.br/pdf/aop\\_Vacinas.pdf](https://cdn.publisher.gn1.link/residenciapediatrica.com.br/pdf/aop_Vacinas.pdf)

6. Kfoury RA, Petraglia TCMB, Lima EJJ, et al. Vacinas COVID-19: Atualizações. Sociedade Brasileira de Pediatria: Departamento Científico de Imunização (2019-2021). 2021 Jan 27;(12):1-13.
7. Mitchell VS, Philipose NM, Sanford P. The children's vaccine initiative: Achieving the vision [bibliography on the Internet]. Washington, D.C.: National Academy Press; 1993 [cited 2021 Sep 1]. 221 p. Available from: <https://www.nap.edu/read/2224/chapter/7>
8. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development [bibliography]. [place unknown]: Nature; 2020. 516-527 p. 586 vol.
9. Shaw AR, Feinberg MB. Vaccines. Clinical Immunology. 2008;:1353-1382.
10. Greco LF, Pinheiro DA. Perspectivas de desenvolvimento de vacinas para COVID-19 [bibliography on the Internet]. [place unknown]: DPCT/IG/UNICAMP; 2020 [cited 2021 Sep 1]. Available from: [https://portal.ige.unicamp.br/sites/portal8.ige.unicamp.br.portal/files/eventos/2020-04/Boletim%203%20-%20Vacinas%20-%20v.final\\_.pdf](https://portal.ige.unicamp.br/sites/portal8.ige.unicamp.br.portal/files/eventos/2020-04/Boletim%203%20-%20Vacinas%20-%20v.final_.pdf)
11. Chira S, Jackson CS, Oprea I, et al. Progresses towards safe and efficient gene therapy vectors. Oncotarget. 2015 Oct 13;6(31):675-703.
12. Organization Mondiale de la Santé. Pharmacovigilance Internationale: rôle de l'hôpital: rapport d'ûme réunion de l'OMS. Genève: OMS; 1969. Série de Rapports Techniques n° 425.
13. Secretaria de Vigilância em Saúde (Brasil) PORTARIA CONJUNTA N° 92, DE 9 DE OUTUBRO DE 2008. Ministério da Saúde. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/2008/poc0092\\_09\\_10\\_2008.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/2008/poc0092_09_10_2008.html)
14. Sociedade Brasileira de Imunização, compiler. Vacinas disponíveis [bibliography on the Internet]. [place unknown: publisher unknown]; 2021 [cited 2021 Sep 1]. Available from: <https://familia.sbim.org.br/vacinas/vacinas-disponiveis>
15. Ministério da Saúde. O que é a Covid-19[Homepage da internet]. Governo Federal, 2021. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/2008/poc0092\\_09\\_10\\_2008.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/2008/poc0092_09_10_2008.html)
16. Ninomiya VY. Vacinação COVID-19: CoronaVac e AstraZeneca/Oxford [bibliography on the Internet]. [place unknown]: Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais; 2021 [cited 2021 Sep 1]. Available from: <https://coronavirus.saude.mg.gov.br/blog/229-vacinacao-coronavac-astrazeneca-oxford>
17. Pfizer Press Release. COVID-19: Principais perguntas e respostas sobre vacina Pfizer e Biotech [bibliography on the Internet]. [place unknown: publisher unknown]; 2021 [cited 2021 Sep 1]. Available from: <https://www.pfizer.com.br/sua-saude/covid-19-coronavirus/covid-19-principais-perguntas-respostas-sobre-vacina-pfizer-e-biotech>
18. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Autorização de Uso Emergencial (AUE) da vacina da Janssen contra COVID-19 pela Anvisa [bibliography on the Internet]. [place unknown: publisher unknown]; 2021 [cited 2021 Sep 1]. Available from: <https://www.janssen.com/brasil/covid19>

19. Ninomiya VY. Vacinação COVID-19: Janssen (Johnson & Johnson) [bibliography on the Internet]. [place unknown]: Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais; 2021 [cited 2021 Sep 1]. Available from: <https://coronavirus.saude.mg.gov.br/blog/331-vacinacao-covid-19-janssen>
20. Instituto Butantan, editor. Vacina adsorvida Covid-19 (inativada) [bibliography on the Internet]. [place unknown: publisher unknown]; 2021 [cited 2021 Sep 1]. Available from: [https://vacinacovid.butantan.gov.br/assets/arquivos/Bulas\\_Anvisa/Bula\\_PS\\_vacina%20adsorvida%20covid-19%20\(inativada\).pdf](https://vacinacovid.butantan.gov.br/assets/arquivos/Bulas_Anvisa/Bula_PS_vacina%20adsorvida%20covid-19%20(inativada).pdf)
21. Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos, editors. Vacina Covid-19 (recombinante) [bibliography on the Internet]. [place unknown: publisher unknown]; 2021 [cited 2021 Sep 1]. Available from: <https://www.bio.fiocruz.br/images/bula-vacina-covid-19-recombinante-vp-002-27-01-2021.pdf>
22. Organização Mundial de Saúde, editor. ChAdOx1-S [recombinante] Vacina contra a COVID-19 [bibliography on the Internet]. [place unknown: publisher unknown]; 2021 [cited 2021 Sep 1]. Available from: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/act-accelerator/covax/21105\\_portuguese\\_astrazeneca\\_vaccine-explainer.pdf?sfvrsn=70445997\\_5](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/act-accelerator/covax/21105_portuguese_astrazeneca_vaccine-explainer.pdf?sfvrsn=70445997_5)
23. Wyeth. Vacinação COVID-19 [bibliography on the Internet]. [place unknown: publisher unknown]; 2021 [cited 2021 Sep 1]. Available from: [https://www.pfizer.com.br/sites/default/files/inlinefiles/Comirnaty\\_Profissional\\_de\\_Saude\\_14.pdf](https://www.pfizer.com.br/sites/default/files/inlinefiles/Comirnaty_Profissional_de_Saude_14.pdf)
24. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Vacina Covid-19 (recombinante) [bibliography on the Internet]. [place unknown: publisher unknown]; 2021 [cited 2021 Sep 1]. Available from: [https://www.janssen.com/brasil/sites/www\\_janssen\\_com\\_brazil/files/prod\\_files/live/vacina\\_covid-19\\_recombinante\\_pub\\_vps.pdf](https://www.janssen.com/brasil/sites/www_janssen_com_brazil/files/prod_files/live/vacina_covid-19_recombinante_pub_vps.pdf)
25. Organização Mundial de Saúde, editor. COMIRNATY, vacina mRNA contra a COVID-19 [bibliography on the Internet]. [place unknown: publisher unknown]; 2021 [cited 2021 Sep 1]. Available from: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/covid-19/21073\\_portuguese\\_pfizer-vaccine-explainer\\_comirnaty\\_24-02-21.pdf?sfvrsn=17e16e2b\\_5](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/covid-19/21073_portuguese_pfizer-vaccine-explainer_comirnaty_24-02-21.pdf?sfvrsn=17e16e2b_5)
26. Organização Mundial de Saúde, editor. The Sinopharm COVID-19 vaccine: What you need to know [bibliography on the Internet]. [place unknown: publisher unknown]; 2021 [cited 2021 Sep 1]. Available from: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-sinopharm-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know>



**Alterações Dermatológicas  
em Adultos Durante e Após a  
Infecção pelo SARS-CoV-2 na  
COVID-19**

# Alterações Dermatológicas em Adultos Durante e Após a Infecção pelo SARS-CoV-2 na COVID-19

Clarissa Santos de Carvalho Ribeiro

Raissa Monteiro Silva

Julia Gusmão Cardoso

## Introdução

A pele, conhecida como o maior órgão do corpo humano, manifesta sinais de várias doenças sistêmicas. Também revela doenças infecciosas, como sífilis, tuberculose, hanseníase, leishmaniose, escarlatina e outras, devido a direta e fácil visualização das lesões presentes.<sup>1</sup> O Brasil, país tipicamente tropical, apresenta elevados casos de doenças como dengue e sarampo, que são caracterizadas por exantemas, petéquias, rash cutâneo, com prurido ausente ou presente, e outros sinais que se incluem no diagnóstico diferencial da COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*). Dentre as manifestações extrapulmonares conduzidas pelo vírus SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*), aquelas que acometem a pele também merecem destaque.<sup>2</sup>

## Fisiopatologia

A fisiopatologia das lesões cutâneas causadas pelo vírus SARS-CoV-2 na COVID possui pouca elucidação até o momento. Dentre as hipóteses formuladas pelos pesquisadores, está que o receptor de angiotensina II se mostrou expresso nos queratinócitos e nos compartimentos celulares (fibroblastos e melanócitos), em menor quantidade, explicando assim o surgimento dos sinais clínicos dermatológicos.<sup>1,3</sup>

## Alterações Dermatológicas

As alterações dermatológicas decorrentes da infecção por SARS-CoV-2 podem ocorrer após o aparecimento de sintomas sistêmicos, como febre, dispneia, tosse e fadiga, bem como surgir como primeira manifestação da infecção, sendo essa a forma menos comum. Apesar das lesões cutâneas serem inespecíficas, é indiscutível que a pele pode ser uma alerta para o diagnóstico de COVID-19, principalmente em pacientes com poucos sintomas. Evidências demonstram um polimorfismo das alterações, as quais podem acometer pele e cabelo e, frequentemente, surgem como erupção urticariforme, erupção maculopapular, exantema papulovesicular, erupções semelhantes a frieira, lesões livedoides e eflúvio telógeno agudo, e raramente, como eritema gyratum repens, ainda pouco descrito na literatura.<sup>4-6</sup>

### 1. Erupção urticariforme

A erupção urticariforme pode surgir na fase inicial da infecção do COVID-19 ou simultaneamente ao aparecimento dos sintomas sistêmicos e, quando associada ao aparecimento de febre, sugere o diagnóstico da doença, sendo relevante iniciar o isolamento social até a confirmação do quadro. O acometimento das lesões urticariformes geralmente envolve tronco, membros e, frequentemente, a face e mãos, e pode estar ligado a presença de prurido. Além, disso, angioedema e vasculite urticariforme também foram descritos associados com COVID-19.<sup>4,7,8</sup>



**Figura 1.** Lesões urticárias em paciente com COVID-19. Fonte: Jornal Brasileiro de Dermatologia 2020.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7267236/>

## 2. Erupção Maculopapular

A erupção cutânea maculopapular associada ao COVID-19 desenvolve-se craniocaudalmente, envolvendo dobras e sem acometimento da região palmoplantar ou da mucosa, e está relacionada a evolução mais grave da doença, podendo aparecer simultaneamente ou dias depois do surgimento dos sintomas respiratórios.<sup>7,8</sup> A clínica dessa alteração pode variar entre erupções eritematosas confluentes a erupções maculopapulares e exantemas morbiliformes.<sup>4</sup> Frequentemente, o prurido esteve associado, além de componentes petequiais, presença de máculas ou áreas extensas de padrão purpúrico, distribuição perifolicular com graus de descamação e pápulas infiltradas.<sup>7</sup>



**Figura 2.** Petéquias e lesões maculopapulares em base eritematosa com distribuição de face, pescoço, tórax, abdômen. Fonte: European Academy of Dermatology and Venereology 2020 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7267325>

## 3. Exantema papulovesicular

O exantema papulovesicular relacionado a infecção do COVID-19 surgiu como um padrão polimórfico generalizado, sendo esse mais comum, composto por pequenas pápulas, vesículas e pústulas de tamanhos variados, ou como um padrão localizado, o qual é pouco frequente e constitui-se por lesões monomórficas, que aparecem em região abdominal superior ou nas costas. A presença de exantema papulovesicular relaciona-se à gravidade intermediária dos casos e, geralmente, ocorre junto ao aparecimento de outros sintomas. As lesões dessa alteração são semelhantes as da varicela, no entanto, diferenciam-se pelo aparecimento em tronco, de forma dispersa e com prurido leve ou ausente. Além de apresentarem-se de forma extensa e disseminada, e raramente acometer os membros.<sup>4,7</sup>



**Figura 3.** Lesões papulovesiculares monomórficas dispersas em tronco. Fonte: Actas Dermo-Sifiliográficas 2020 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7560260/>

#### 4. Lesões semelhantes a frieira

As lesões de padrão acral semelhantes a frieiras acometem em maior grau os pés na região metatarsofalangiana, enquanto que nas mãos, em menor grau. Essas lesões ocorrem como manchas ou placas eritematosas-violáceas com a presença de prurido e dor, que podem evoluir para bolhas ou crostas, no entanto, em alguns casos, essas alterações revelaram-se como assintomáticas. Por fim, relatou-se o aparecimento de tais lesões em pacientes sem sintomas sistêmicos da infecção por COVID-19.<sup>4,7</sup>



**Figura 4.** Lesões eritematosas-violáceas em áreas acrais do dedo do pé. Fonte: International Journal of Dermatology 2020 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7264591/>

## 5. Lesões livedoides

O livedo ocorre como um padrão reticulado de coloração azulada devido ao fluxo sanguíneo lento, sendo considerado uma alteração secundária a micro-oclusão vascular e isquemia, que decorre do declínio do estado geral ou de distúrbios de coagulação em um contexto de infecção por COVID-19. Essa alteração pode apresentar-se como livedo reticular, o qual é uma manifestação transitória, leve e que não se associa a complicações tromboembólicas, e caracteriza-se por manchas escuras que formam anéis simétricos ao redor de um centro pálido, ou como livedo racemoso, que pode estar relacionado a coagulopatias graves e diferencia-se por anéis maiores, irregulares e assimétricos. As lesões são consideradas uma manifestação tardia de COVID-19 e afetam comumente pacientes idosos com comorbidades e com formas graves da doença.<sup>4,7,9</sup>



**Figura 5.** Lesão livedoide transitória em paciente com COVID-19 grave. Fonte: Actas Dermo-Sifiliográficas 2020 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7560260/>

## 6. Eritema Gyratum Repens

O eritema gyratum repens é uma síndrome paraneoplásica rara, que se caracteriza por manchas e placas concêntricas eritematosas, e está associada a doenças de caráter maligno, como o câncer de pulmão, esôfago e mama.<sup>10</sup> Relatou-se o aparecimento de lesões eritematosas, pruriginosas e dolorosas, associadas a parestesia de membros inferiores, após a infecção por COVID-19 moderadamente grave, além de essas localizarem-se em coxas, abdômen inferior e nádegas. A associação dessa lesão a infecção por COVID-19 ainda é recente e pouco relatada.<sup>11,12</sup>



**Figura 6.** Eritema gyratum repens: lesões nas coxas em paciente após infecção por COVID-19. Fonte: International Journal of Dermatology 2020. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijd.15838>

## 7. Eflúvio telógeno agudo

O eflúvio telógeno agudo é uma alopecia não cicatricial caracterizada por queda difusa do cabelo e sem cicatrizes, após dois a três meses de ocorrência de um evento estressor.<sup>13</sup> Nos casos da infecção por COVID-19, sendo esse o fator desencadeante significativo, a queda excessiva inicia-se após cerca de semanas a meses, sendo essa uma perda não-cicatricial e em tufos. Além disso, pode haver afinamento dos fios ao longo da linha do couro cabeludo e, na avaliação clínica, teste de tração do cabelo positivo.<sup>14</sup>



**Figura 7.** Paciente com eflúvio telógeno desencadeado por infecção por COVID-19. Fonte: European Academy of Dermatology and Venereology 2020 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7753386/>

## Conclusão

O conhecimento dos principais sinais cutâneos dermatológicos contribui para o diagnóstico e o tratamento da infecção pelo COVID-19. Além de se tornar uma alerta para os profissionais da atenção primária quanto a necessidade de encaminhamento, de acordo com a gravidade, para centros especializados, e a realização de orientações gerais sobre as diversas possibilidades de manifestações cutâneas. Assim, torna-se possível oferecer maior suporte de sobrevida ao doente e aos contactantes.

## Referências

1. Zhao Q, Fang X, Pang Z, Zhang B, Liu H, Zhang F. COVID-19 and cutaneous manifestations: a systematic review. *Journal of The European Academy of Dermatology and Venereology* [Internet]. 2020 Jun 28 [cited 2021 Aug 17]:1. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jdv.16778> doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.16778>.
2. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Manifestações na pele devido à COVID-19 causadas pelo vírus SARS-CoV-2: fatos e fotos até 17 de abril de 2020 [Internet]. 2020 Apr 30 [cited 2021 Aug 17]. Available from: <https://www.sbd.org.br/noticias/manifestacoes-na-pele-devido-a-covid-19-causada-pelo-virus-sars-cov-2-uma-interpretacao-dos-dados-frente-a-luz-dos-fatos-ate-o-dia-26-de-marco-de-2020/>.
3. Souza Bruna, Rodrigues Fernanda, Vasconcelos Henrique. Manifestações dermatológicas em pacientes com COVID-19:: uma revisão epidemiológica da literatura nacional. *Revista Eletrônica Acervo Científico* [Internet]. 2021 Apr 04 [cited 2021 Aug 17];23:1-8. Available from: <https://acervomais.com.br/index.php/cientifico/article/view/7141> doi: <https://doi.org/10.25248/REAC.e7141.2021>.
4. Genovese G, Moltrasio C, Berti E, Marzano AV. Skin Manifestations Associated with COVID-19: Current Knowledge and Future Perspectives. *Dermatology* [Internet]. 2020 [cited 2021 Aug 18];237(1):1-12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7801998/#!po=4.83871> doi: [10.1159/000512932](https://doi.org/10.1159/000512932)
5. Visconti A, Bataille V, Rossi N, Kluk J, Murphy R, Puig S, Nambi R, Bowyer RCE, Murray B, Bournot A, Wolf J, Ourselin S, Steves CJ, Spector TD, Falchi M. Diagnostic value of cutaneous manifestation of SARS-CoV-2 infection. *Br J Dermatol* [Internet]. 2021 May [cited 2021 Aug 18];184(5):880-887. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8014275/> doi: [10.1111/bjd.19807](https://doi.org/10.1111/bjd.19807)
6. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Manifestações na pele devido à COVID-19 causadas pelo vírus SARS-CoV-2: fatos e fotos até 17 de abril de 2020 [Internet]. 2020 Apr 17 [cited 2021 Aug 18]. Available from: <https://www.sbd.org.br/mm/cms/2020/04/21/artigo-manifestacoes-pele-dr-paulo-criado-revisado-final.pdf>

7. Carrascosa JM, Morillas V, Bielsa I, Munera-Campos M. Cutaneous Manifestations in the Context of SARS-CoV-2 Infection (COVID-19). *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2020 Nov [cited 2021 Aug 18];111(9):734-742. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7560260/> doi: 10.1016/j.adengl.2020.10.001.
8. Wollina U, Karadağ AS, Rowland-Payne C, Chiriac A, Lotti T. Cutaneous signs in COVID-19 patients: A review. *Dermatol Ther* [Internet]. 2020 Sep [cited 2021 Aug 18];33(5):e13549. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7273098/> doi: 10.1111/dth.13549.
9. García-Gil MF, Monte Serrano J, Lapeña-Casado A, García García M, Matovelle Ochoa C, Ara-Martín M. Livedo reticularis and acrocyanosis as late manifestations of COVID-19 in two cases with familial aggregation. Potential pathogenic role of complement (C4c). *Int J Dermatol* [Internet]. 2020 Dec [cited 2021 Aug 18];59(12):1549-1551. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7675366/> doi: 10.1111/ijd.15233.
10. Gore M, Winters ME. Erythema gyratum repens: a rare paraneoplastic rash. *West J Emerg Med* [Internet]. 2011 Nov [cited 2021 Aug 18];12(4):556-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3236141/> doi: 10.5811/westjem.2010.11.2090.
11. Peres G, Miot HA. Erythema gyratum repens após infecção por COVID-19. *Int J Dermatol* [Internet]. 2021 [cited 2021 Aug 18]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijd.15838> doi: 10.1111/ijd.15838
12. Castro Silva R, Castro Silva G, Castro Silva M, Lupi O. Erythema Gydatum Repens after COVID-19. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* [Internet]. 2021 [cited 2021 Aug 18]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jdv.1758> doi: 10.1111/jdv.17583
13. Olds H, Liu J, Luk K, Lim HW, Ozog D, Rambhatla PV. Telogen effluvium associated with COVID-19 infection. *Dermatol Ther* [Internet]. 2021 Mar [cited 2021 Aug 18];34(2):e14761. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7883200/> doi: 10.1111/dth.14761.
14. Mieczkowska K, Deutsch A, Borok J, Guzman AK, Fruchter R, Patel P, Wind O, McLellan BN, Mann RE, Halverstam CP. Telogen effluvium: a sequela of COVID-19. *Int J Dermatol* [Internet]. 2021 Jan [cited 2021 Aug 18];60(1):122-124. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7753411/> doi: 10.1111/ijd.15313.



# COVID-19 e Gravidez

# COVID-19 e Gravidez

Drauzio Oppenheimer

Sthéfano Teixeira de Vilhena

Márcio José Rosa Requeijo

Lidinei José Alves

Roger William Moraes Mendes

## Fisiologia e Imunologia da Gestação

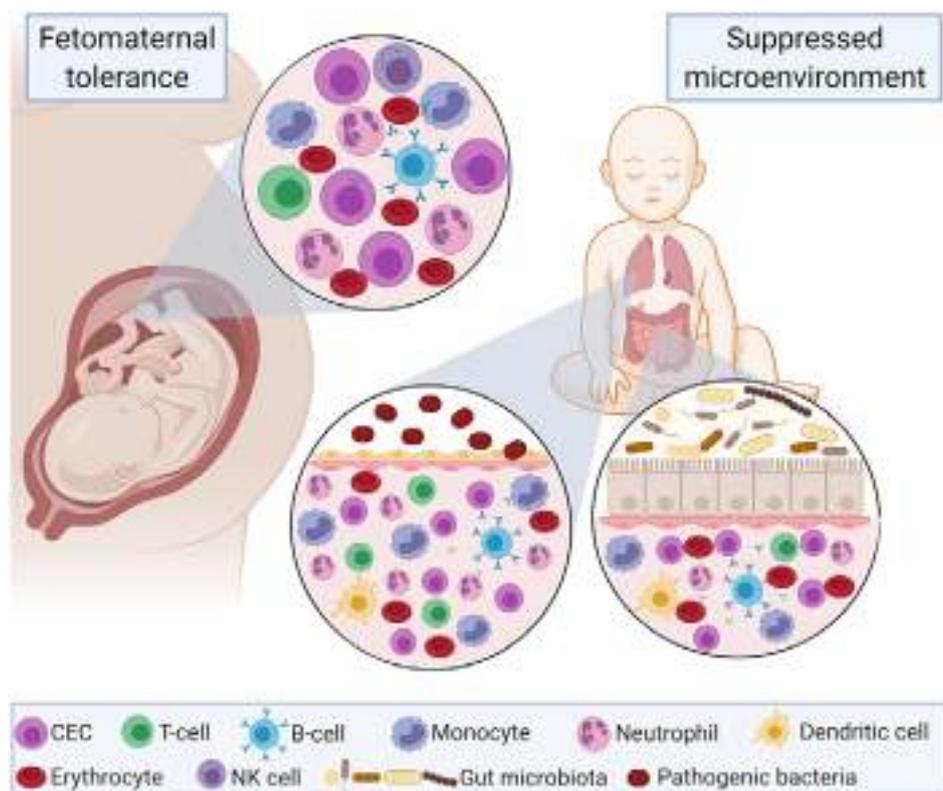
No período gestacional o corpo da mulher passa por mudanças em praticamente todos os órgãos, apoiando o desenvolvimento e crescimento do feto para que não ocorra nenhuma complicação. Modificações fisiológicas durante a gravidez são geralmente consideradas um fator potencial de vulnerabilidade a qualquer tipo de infecção.<sup>1</sup> A implantação embrionária, placentação, crescimento fetal e trabalho de parto exigem diferentes ambientes imunológicos.<sup>2,3</sup>

A gravidez é uma condição na qual um feto semi-alogênico cresce no útero materno. O ambiente imunológico durante a gestação tem fenótipo Th1 (resposta pró-inflamatória) durante o primeiro trimestre, onde o blastocisto reconhece o endométrio receptivo e rompe esta barreira, Th2 (resposta anti-inflamatória) no segundo trimestre, e novamente Th1 no final do terceiro trimestre até o início do parto, com ação pró-inflamatória. Portanto, as respostas imunes inatas e adaptativas mudam de um fenótipo inflamatório para um fenótipo anti-inflamatório para evitar a rejeição fetal e favorecer a transferência passiva de anticorpos. Além disso, as células *natural killer* (NK) e os monócitos também variam durante a gravidez, e estão mais prevalentes que os linfócitos T e B.<sup>2-5</sup> A interação entre o sistema imune e os hormônios é complexa e multifatorial, inclusive favorecendo certas patologias e facilitando ação imunossupressora.<sup>2</sup>

Durante a gestação, níveis aumentados de estradiol suprimem muitas respostas inflamatórias citotóxicas inatas e estimulam a produção de anticorpos

mediada pelos linfócitos B, sendo esta a característica imunológica mais importante da gravidez. Esta estimulação hormonal dupla é máxima no terceiro trimestre.<sup>6,7</sup> A progesterona também estimula a síntese, pelos linfócitos, do fator bloqueador induzido pela progesterona (PIBF, *Progesterone-Induced Blocking Factor*) que participa da diferenciação dos linfócitos T CD4+ em linfócitos Th2 secretores de citocinas anti-inflamatórias, incluindo interleucinas (IL) 4, 5 e 10.<sup>8</sup> Isso explica porque na gestação as doenças causadas por linfócitos B/anticorpos como lúpus eritematoso sistêmico se exacerbam, enquanto doenças induzidas por linfócitos T citotóxicos como artrite reumatoide melhoram.<sup>5,9</sup>

Quando as mudanças no sistema imune materno não se adaptam corretamente em cada estágio ocorrem efeitos adversos negativos como aborto e parto prematuro.<sup>2</sup> As alterações na coagulação também deixam a gestante mais susceptível a doenças e complicações.<sup>3</sup> Estas mudanças fisiológicas e imunológicas equilibram a tolerância materno/fetal e ajudam na manutenção da gestação. Muitos tipos celulares estão envolvidos nesta modulação imune e desenvolvimento fetal, como células progenitoras eritróides, células dendríticas, células NK deciduais e uterinas, células T CD4+ e CD8+, TNF-alfa e IL-6, citocinas etc. Atuam nos períodos da gestação com ação imunoreguladora e as respostas inflamatórias.<sup>10</sup>



**Figura 1:** Regulação do sistema imunológico materno-fetal, supressão imune, indução e manutenção da tolerância. Fonte: doi:101016/j.pharmthera.2021.107927

## Imunologia da Gestação na Paciente SARS-CoV-2 Positiva

Sabe-se que o Estradiol e Progesterona são mediadores dos efeitos imunológicos para a proteção contra o SARS-CoV-2.<sup>6,7</sup> O vírus SARS-CoV-2 inicialmente infecta o ser humano através dos receptores de angiotensina 2, que é altamente expressado no epitélio alveolar e na junção materno-fetal e tecido fetal.<sup>11</sup> Na fisiopatologia da COVID-19, o vírus SARS-CoV-2 leva à diminuição de neutrófilos, e diminuição de linfócitos T CD4+ e CD8+ assim como de células natural killer, e aumento de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF, *Vascular Endothelial Growth Factor*) e citocinas inflamatórias como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ , *Tumor Necrosis Factor- $\alpha$* ) entre outros que levam à tempestade de citocinas, podendo ser a principal causa da Síndrome respiratória aguda grave, de eventos tromboembólicos e da falência de múltiplos órgãos.<sup>12</sup>

Na gravidez, foi descrito que níveis elevados de TNF- $\alpha$  podem levar a defeitos no desenvolvimento embrionário.<sup>13</sup> Um outro fator importante é que níveis elevados de estradiol também aumentam VEGF podendo favorecer à tempestade de citocinas, assim como o risco pró-trombótico. A resposta imune está diretamente relacionada a produção de IFN-1 (*Interferon-1*), o qual produz um ambiente antiviral protetor.<sup>14</sup> A tempestade de citocinas e o estado pró-inflamatório podem impactar no desenvolvimento cerebral fetal, supondo maior risco de autismo, esquizofrenia e alterações mentais.<sup>15,16</sup>

No período pós-parto, os níveis de estradiol e progesterona são quase indetectáveis, o que explicaria uma evolução ainda pior das puérperas na COVID-19. Assim, as mulheres grávidas não estão protegidas contra o vírus. Alguns autores sugerem que as mulheres grávidas são mais vulneráveis a agentes infecciosos respiratórios do que a população em geral, bem como podem potencialmente responder à COVID-19 com uma resposta imunológica exacerbada do tipo “tempestade de citocinas”, levando à morbidade grave como referido acima.<sup>17</sup> Além disso, sinais ou sintomas relacionados à gravidez podem se sobrepor a outros sintomas da COVID-19, tornando assim o diagnóstico mais difícil. Portanto, por precaução, a gravidez e o puerpério passaram a ser considerados situações de alto risco para doença grave de COVID-19.<sup>18,19</sup>

Complicações maternas e fetais foram documentadas em epidemias anteriores causadas por outros coronavírus, como a síndrome respiratória aguda grave (SARS, *Severe Acute Respiratory Syndrome*)<sup>20</sup> e a síndrome respiratória do

Médio Oriente (MERS, *Middle East Respiratory Syndrome*).<sup>21</sup> Em junho de 2020, uma revisão sistemática de 755 mulheres grávidas apresentando COVID-19 forneceu apenas evidências de baixa qualidade e não puderam descartar potencial piora das condições clínicas das gestantes infectadas com SARS-CoV-2 ou se a infecção está associada a comorbidades.<sup>22</sup> Assim, ainda não se pode afirmar que a doença evolui da mesma forma na gestante e em mulheres não grávidas, e nem se a gravidez pode ser excluída da lista de condições de risco potencial. Uma revisão sistemática de gestantes com SARS-CoV-2-positivo mostrou alto índice de prematuridade (42%) e principalmente de cesáreas (92%). Também foi relatado um aumento dos índices de pré-eclâmpsia.<sup>23,24</sup> Assim como outras complicações, como: rotura prematura das membranas e óbito fetal.<sup>25</sup>

O primeiro estudo que avaliou placentas do terceiro trimestre de gestação em pacientes infectadas pelo vírus SARS-CoV-2 evidenciou grande depósito de fibrinas e regiões de infarto placentário.<sup>11</sup> A febre e a hipoxemia podem aumentar o risco de trabalho de parto prematuro e comprometimento do bem-estar fetal. A literatura também sugere maior risco de eventos tromboembólicos nas gestantes e puérperas.<sup>26</sup> Maiores níveis de ácido úrico e D-dímero nas amostras sanguíneas de gestantes infectadas pelo SARS-CoV-2, maior presença de corpos cetônicos em amostras urinárias, o que indica desordem do metabolismo da glicose.<sup>27</sup>

Também evidências de contaminação perinatal do recém-nascido. Zeng e colaboradores (2020)<sup>28</sup>, Li e colaboradores (2020)<sup>29</sup> revelaram em seu estudo que o receptor SARS-CoV-2 estava amplamente difundido em tipos de células específicos da interface materno-fetal e órgãos fetais. A alta expressão do receptor da enzima de conversão em angiotensina 2 (ACE2, *Angiotensin Converting Enzyme*) no sinciciotrofoblasto sugere que a placenta tem potencial para ser infectada pelo SARS-CoV-2, podendo causar complicações na gravidez. Stanley e colaboradores (2020)<sup>30</sup> relataram que a linhagem de células de coriocarcinoma BeWo exibem a co-expressão de todas as proteínas que são relevantes para a ligação de SARS-CoV-2 e entrada na célula hospedeira [ACE-2, serinoprotease transmembrana tipo 2 (TMPRSS2, *Transmembrane Serine Protease 2*), Basigina (BSG) e Catepsina L (CTSL)]. O Centro para Controle e Prevenção de Doenças (CDC, *Center of Disease Control*) dos Estados Unidos analisou 8.207 gestantes com COVID-19 e relatou maior probabilidade de serem hospitalizadas (31,5% em mulheres grávidas contra 5,8% em mulheres não grávidas; risco relativo ajustado [aRR] = 5,4; 95% intervalo de confiança [IC] = 5,1-5,6), e tem mais risco de admissão em unidade de terapia intensiva (UTI) (aRR = 1,5; IC 95% = 1,2-1,8) e a necessidade de ventilação mecânica (aRR = 1,7, IC 95% = 1,2-2,4). No Brasil, com altos índices de mortalidade materna comparada com países desenvolvidos, 124 mulheres grávidas ou puérperas

morreram devido à COVID-19 até 18 de junho de 2020 – representando uma taxa de mortalidade de 12,7%, cifra que atualmente ultrapassa o número total de mortes maternas relacionadas à COVID-19 relatadas em todo o mundo<sup>31</sup>. Esses dados sugerem um agravamento das más condições pré-existentes do pré-natal devido à infecção por COVID-19<sup>31,32</sup>.

## Transmissão Vertical do SARS-CoV-2

Mulheres grávidas constituem um grupo especial frente a doenças infecciosas, visto as alterações imunológicas, fisiológicas e susceptibilidade a infecções.<sup>33</sup> Elas têm maior susceptibilidade a patógenos respiratórios devido ao seu estado imunossuprimido e apresentam maior risco de hospitalização e morte devido a infecção respiratória.<sup>34</sup>

A transmissão vertical na gestação, pode ocorrer durante a gravidez, no momento do parto ou pela amamentação, contudo, até o momento, não há evidências científicas suficientes sobre essa forma de transmissão na COVID-19, com estudos apresentando resultados conflitantes. Dong e colaboradores (2020)<sup>35</sup>, apresentaram um caso de mãe portadora de SARS-CoV-2, que teve um parto cesariana em que seu filho apresentou no pós-natal níveis elevados

de IgM anti-vírus. Os níveis elevados de IgM sugerem fortemente a possibilidade de transmissão vertical, visto que estas imunoglobulinas não ultrapassam a barreira placentária. Porém o recém-nascido se demonstrou assintomático e com vários testes de RT-PCR (*real time Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction*) de swab nasofaríngeo repetidamente negativos.<sup>35</sup>

Demonstrando que o tema é muito controverso, Fitzpatrick e colaboradores (2021)<sup>36</sup>, no Canadá, em um estudo com 96.689 recém-nascidos, observou somente doze casos de infecções diagnosticadas no período perinatal. Os achados deste estudo de coorte fornecem evidências de que a transmissão perinatal e a infecção no início da vida por SARS-CoV-2 podem ser raras. Porém outros estudos recentes dos Estados Unidos<sup>37</sup> e da Itália<sup>38</sup>, não encontraram evidências de transmissão vertical.

Nesse sentido, estudos bem controlados são necessários para esclarecer a possibilidade de transmissão vertical da SARS-CoV-2 e seus riscos nas gestantes e seus conceptos. Várias pesquisas demonstram a importância do acompanhamento dos recém-nascidos de gestantes que tiveram SARS-CoV-2 confirmada, independentemente do período gestacional, e das manifestações clínicas ou de sua ausência, visto a possibilidade de comprometimento fetais, secundários à

infecção propriamente ou como consequência das reações inflamatórias observadas na infecção pelo SARS-CoV-2. Em relação ao papel da placenta, é sabido que uma infecção materna viral nem sempre corresponde a viremia placentária e fetal, devido a barreira realizada pela placenta.<sup>39</sup> Leal e colaboradores (2021)<sup>40</sup>, afirmam não existir características histopatológicas específicas na placenta relacionadas à infecção por SARS-CoV-2, mas que a placenta de mulheres infectadas tem maior probabilidade de apresentarem má perfusão materna e/ou fetal, afirmando ser necessária uma adequada supervisão da vitalidade fetal.

A atual pandemia da SARS-CoV-2 representa um desafio, pois não sabemos ainda o seu impacto a saúde de fetos e das gestantes, a curto, médio e longo prazo, sendo necessários mais estudos sobre a transmissão vertical da doença.

## Vacinação Contra a COVID-19 para Gestantes e Puérperas

A partir de julho de 2021, o Ministério da Saúde do Brasil, em relação a **orientações sobre a vacinação de gestantes e puérperas** contra a COVID-19, recomenda a imunização de gestantes sem comorbidades a partir dos 18 anos. **A expectativa é atender mais de 2,5 milhões de mulheres** nessa etapa da imunização. A vacinação poderá ser realizada em qualquer trimestre da gestação. **Os imunizantes a serem utilizados nas gestantes devem ser o da Pfizer e a CoronaVac**, por não possuem vetor viral. Imunizantes como o da AstraZeneca e da Janssen ficam excluídas justamente por usarem o vetor viral. Deve ser ressaltado que de nenhuma forma, devem ser combinadas doses de diferentes vacinas na imunização.

Gestantes que foram vacinadas com a primeira dose da AstraZeneca devem tomar a segunda dose da mesma vacina mesmo após o puerpério, que é o período de até 45 dias após parto. **A liberação para vacinação de gestantes e puérperas ocorreu após análises técnicas, debates com pesquisadores e avaliação dos dados epidemiológicos, visto que** a letalidade da COVID-19 em grávidas no Brasil está em cerca de 10%, enquanto a da população em geral está em 2%.<sup>41</sup>

## Gestante SARS-CoV-2 Positivo

Desde março de 2020, o Brasil e o Mundo enfrentam a pandemia da COVID-19, uma doença respiratória detectada pela primeira vez em dezembro de

2019 em Wuhan, China, causada por um vírus identificado como novo coronavírus (SARS-CoV-2), causador de uma síndrome respiratória aguda grave. Nesse cenário, o período gravídico-puerperal ganhou destaque, pois os dados epidemiológicos mostraram um risco potencialmente maior de mulheres grávidas adquirirem infecção por SARS-CoV-2, com maior gravidade em comparação com a população não grávida, incluindo pneumonia, admissão na unidade de terapia intensiva e morte. Essa maior morbimortalidade ao COVID-19 na gravidez, parto e puerpério, deve-se principalmente, às adaptações fisiológicas cardiovasculares, respiratórias e imunológicas desse período.<sup>42-44</sup>

No Brasil, até julho de 2021 (Semana epidemiológica 29 - SE 29), dos 1.262.355 casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave - SRAG hospitalizados, 11.808 (0,9%) foram gestantes, desse total 956 (8,1%) evoluíram para óbito. Em relação às unidades federativas, aquelas que concentraram o maior número de casos de SRAG em gestantes foram São Paulo (2.805), Minas Gerais (1.170) e Paraná (887). A faixa etária com o maior número de casos notificados por covid-19 é a de 30 a 39 anos de idade com 3.701 (46,0%) casos, seguida pela faixa etária de 20 a 29 anos, com 3.071 (38,2%) casos. A raça/cor parda é a mais frequente entre os casos de SRAG por covid-19 (3.320, 41,2%), seguida da branca (3.155, 39,2%). E, por fim, a idade gestacional mais frequente entre os casos de SRAG por COVID-19 é a do 3º trimestre, com 4.809 (59,7%) registros até a SE 29.<sup>45</sup>

Sabe-se que o contágio da COVID-19 costuma ocorrer pelo ar ou por contato pessoal com secreções contaminadas, tais como: gotículas de secreção respiratória, saliva; espirro; tosse; catarro; contato pessoal próximo (cerca de 2 metros) ou por contato pessoal com superfícies contaminadas, toque ou aperto de mão, seguido de contato com a boca, nariz ou olhos. A transmissão vertical, durante a gestação ou período intraparto pode ocorrer, porém ela é incomum. Caso ela ocorra, parece não ser afetada pela via de parto, clampeamento tardio do cordão umbilical, contato pele a pele, amamentação ou alojamento conjunto.<sup>46</sup>

O curso da infecção foi relatado como assintomático na grande maioria das gestantes, não havendo sintomas específicos de COVID-19 relacionados à gravidez. Contudo, tosse, dispneia e febre estão presentes em cerca de 40% das gestantes sintomáticas afetadas pela infecção por SARS-CoV-2, enquanto linfopenia (33%) e níveis elevados de Proteína C reativa (49%) são os achados laboratoriais mais comuns.<sup>46</sup>

O risco de aborto espontâneo não parece aumentar em mulheres com infecção por SARS-CoV-2 e as evidências com relação ao parto prematuro e

mortalidade perinatal são conflitantes, mas esses riscos geralmente são maiores apenas em mulheres sintomáticas hospitalizadas. O risco de transmissão vertical, definido como a transmissão de SARS-CoV-2 da mãe para o feto ou recém-nascido e geralmente é baixo.<sup>43</sup>

Embora vários estudos de coorte e revisões sistemáticas tenham avaliado o impacto da infecção por SARS-CoV-2 nos resultados maternos e perinatais, as evidências sobre vários aspectos do manejo pré-natal dessas gestações permanecem conflitantes, incluindo o tipo e a frequência do monitoramento fetal, o risco potencial associado ao diagnóstico pré-natal invasivo, o momento do parto e o monitoramento intraparto. O que está evidente é que as gestantes sintomáticas têm risco duas a três vezes maior de nascimento prematuro, principalmente de causa iatrogênica.<sup>42,48</sup>

Os cuidados pré-natais rotineiros devem ser continuados durante a pandemia por COVID-19, podendo sofrer modificações necessárias para permitir o distanciamento social dos casos suspeitos e reduzir o risco de transmissão dentro da unidade de saúde. Além disso, estratégias de acompanhamento a distância podem ser instituídas para as pacientes que se encontram na quarentena. O cronograma de atendimento pré-natal deve ser oferecido na íntegra, sempre que possível pessoalmente,

principalmente para mulheres que vivem com condições médicas, sociais ou psicológicas que as coloquem em maior risco de complicações ou resultados adversos durante a gravidez. Por fim, deve ser organizado a realização dos exames complementares (laboratoriais e ecográficos) durante a consulta de pré-natal para que a circulação da gestante seja limitada.<sup>46,48</sup>

O adequado diagnóstico e manejo da infecção pelo coronavírus na gestação são fundamentais para o desfecho materno e neonatal. Para as gestantes de terceiro trimestre que não estão clinicamente bem, uma avaliação multidisciplinar deve ser realizada para decidir se um parto cesáreo de emergência é indicado, seja para facilitar a ressuscitação materna ou para reduzir as preocupações referentes a saúde do feto. Contudo, a estabilização materna deve ser sempre preconizada antes da realização do parto e se esse não puder ser adiado, as condições obstétricas devem ser seguidas, como administração de corticoides e sulfato de magnésio para redução da morbimortalidade fetal.<sup>46,48</sup>

O acompanhamento do trabalho de parto e parto propriamente, vai depender do estado clínico da parturiente com a recomendação de testagem para todas as mulheres admitidas na maternidade. O monitoramento fetal contínuo com cardiotocografia não é recomendado nas gestantes assintomáticas, porém o

clampeamento oportuno do cordão umbilical e o contato pele a pele devem ser estimulados nas mulheres assintomáticas e com sintomas leves. Nas pacientes com sintomas leves, o isolamento domiciliar durante a fase latente do trabalho de parto deve ser incentivado, porém sempre orientando sobre os sinais e sintomas do parto e/ou da deterioração relacionada pela COVID-19. Na admissão, a avaliação materna deve ser completa e realizada de hora em hora, principalmente no que diz respeito a gravidade dos sintomas de COVID-19, incluindo temperatura, frequência respiratória e saturação de oxigênio. O monitoramento contínuo do feto com cardiocografia deve ser realizado durante o trabalho de parto e parto vaginal e oxigênio deve ser oferecido se a saturação for menor que 94%. Por fim, o número de profissionais que participam da sala de parto deve ser reduzido ao mínimo necessário para o seu bom funcionamento.<sup>46,48</sup>

O acompanhante do trabalho de parto pode ser de livre escolha da mulher, porém todos devem portar máscara facial o tempo todo, evitar circular pelo setor e higienizar as mãos com frequência. Além disso, o acompanhante deve passar por uma triagem na admissão devendo ser questionado sobre sintomas sugestivos de COVID-19 nos últimos 10 dias e em caso positivo, devem deixar a maternidade e isolar-se em casa seguindo os protocolos sanitários vigentes.<sup>48</sup>

Após o parto o alojamento conjunto deve ser realizado desde que não exista cuidados maternos e neonatais intensivos e as mulheres com suspeita ou confirmadas para Covid-19, em bom estado clínico, podem realizar o contato pele a pele e a amamentação deve ser recomendada, sempre tendo apoio individualizado, aconselhamento e orientação que estimulem o aleitamento materno. A infecção por COVID-19 não é uma contraindicação ao aleitamento materno.<sup>48</sup>

## **Vias de Parto e Tratamento Preconizado na Gestante SARS-CoV-2 Positivo**

### **- Momento e Via de Parto:**

Sobre os aspectos obstétricos da infecção por SARS-CoV-2, apesar dos estudos ainda escassos da doença, sabe-se que é necessário suporte avançado de vida para gestantes e o prognóstico gestacional pode ser comprometido.<sup>49</sup> As gestantes podem apresentar complicações como pré-eclâmpsia, alteração da função hepática, aborto espontâneo, ruptura prematura de membranas, restrição de crescimento intrauterino e sofrimento fetal.<sup>50</sup> A taxa de nascimentos

prematturos, em mães com COVID-19, também se mostrou mais elevada do que em mães não infectadas pelo vírus.<sup>51</sup> Frente a uma paciente com COVID-19, a decisão de conduta obstétrica, tanto momento de resolução, como via de parto, é situação desafiadora.<sup>52</sup>

O aumento do consumo de oxigênio, a capacidade residual funcional reduzida da gravidez e as alterações inflamatórias predisõem à deterioração rápida do status materno e fetal. Por estas razões, a importância em individualizar cada caso, levando em consideração a idade gestacional, o estado materno e fetal.<sup>52</sup>

Importante estabilizar a mãe antes do parto por indicações fetais. Nas pacientes com função cardiopulmonar comprometida que necessitam de intubação, a antecipação do parto deve ser considerada, avaliando os riscos e os benefícios da continuação ou não da gravidez.

As alterações de vitalidade fetal, levando a um padrão não tranquilizador, indicam resolução da gestação. Quanto às alterações maternas, ainda há muita indefinição de quando indicar a resolução da gestação. Assim, cada caso deverá ser individualizado e analisado juntamente com a equipe da UTI sobre condição ventilatória materna, tendo em vista a idade gestacional e a possibilidade de evolução desta mulher. Torna-se necessário analisar as condições clínicas e obstétricas da gestante, avaliando os riscos do binômio materno-fetal, chegando a uma decisão conjunta da continuidade ou interrupção desta gestação, decidindo qual a via de parto mais adequada levando estes fatos em consideração.<sup>53</sup>

A COVID-19 em si, não é indicação para alterar a via de parto. A cesariana deverá ser realizada por indicações obstétricas padrão, que podem incluir descompensação aguda da mãe com COVID-19, como insuficiência respiratória ou indicações fetais.<sup>53</sup> A observação da prática assistencial atual, é que a cesárea pode piorar a condição materna, portanto, deve-se priorizar todas as tentativas clínicas antes de indicá-la. Na cesariana deve ser realizado o clampeamento imediato do cordão e evitar o contato pele a pele.<sup>59</sup> A via de parto vaginal é a forma mais adequada para a resolução da gravidez, sendo que pacientes que necessitam resolução do parto e a via obstétrica seja a ideal, pode ser optado pela maturação cervical com misoprostol ou ocitocina se o colo já favorável, diminuindo o tempo de trabalho de parto. Ressaltando que não se deve usar misoprostol e ocitocina concomitantemente.<sup>54</sup>

O monitoramento eletrônico fetal contínuo é recomendado em mulheres com suspeita ou confirmação de COVID-19. A ingestão de líquidos deve ser cuidadosa e a hidratação agressiva deve ser evitada.

### **- Atenção ao pós-Parto Durante a Pandemia**

No puerpério imediato, as mulheres deverão ser mantidas no local do parto (PPP ou sala cirúrgica) até a alta do recém-nascido para a unidade de internação à qual se destina, podendo ser ao alojamento conjunto ou à UTI neonatal. Esse fluxo de alta deverá ser facilitado pelas unidades de internação, a fim de reduzir o tempo de permanência no Centro Obstétrico.<sup>52</sup>

### **- Manejo e Tratamento Farmacológico de Gestantes com COVID-19:**

Esta doença ainda é um desafio em todos os sentidos, uma vez que há menos de 2 anos de evolução e o tratamento da COVID-19 durante a gravidez ainda foi pouco estudado por ser uma doença de difícil manejo e pela limitação em realizar ensaios clínicos de pacientes grávidas.<sup>55</sup>

Por razões de segurança, medicamentos que podem ser eficazes na população em geral não podem ser usados em mulheres grávidas devido ao desconhecimento dos efeitos colaterais nesse grupo.<sup>55</sup>

O tratamento para a COVID-19 deve ser individualizado, de acordo com cada fase da doença e de acordo com a gravidade do quadro clínico.<sup>56</sup> O tratamento devendo ser individualizado e precoce, evitando complicações mais graves, torna-se necessário separar dependendo da gravidade do caso, conforme Manual de Recomendações do Ministério da Saúde para assistência à gestante com COVID-19.<sup>55</sup>

### **Gestante de Baixo Risco Obstétrico-Neonatal:**

Isolamento social e o medicamento Oseltamivir se houver síndrome gripal com início há menos de 48 horas e medidas de suporte (repouso, hidratação, analgésicos, antitérmicos). Dar orientações escritas sobre sinais de gravidade, quando e onde procurar o serviço de saúde. Monitorização da evolução dos

sintomas pela equipe de saúde (de 2 a 3 vezes por semana e diariamente do 7º ao 10º dia de evolução).

## **Gestante de Alto Risco Obstétrico-Neonatal:**

Avaliar a possibilidade de acompanhamento da evolução clínica da COVID-19 e o acesso rápido ao sistema de saúde em caso de piora. Caso não seja possível, recomenda-se internação hospitalar. São estratificadas como alto risco, as gestantes com comorbidades, pneumopatias (incluindo asma), tuberculose de todas as formas, cardiopatias, síndromes hipertensivas, nefropatias, hepatopatias, doenças hematológicas (incluindo anemia falciforme), diabetes, obesidade (especialmente IMC  $\geq 40$ ), transtornos neurológicos que comprometem a função respiratória ou aumentem o risco de aspiração (lesão medular, epilepsia ou doenças neuromusculares), imunossupressão associada a medicamentos, neoplasias, HIV/Aids ou outros.

## **Gestante Assintomática:**

RT-qPCR positivo para SARS-CoV-2, ausência de sinais ou sintomas, não solicitar exames laboratoriais, apenas orientações e isolamento. Deve estar atenta e orientada para sinais de agravamento do quadro após o 7º dia de evolução.

## **Gestante Classificada com Doença leve:**

Com anosmia, coriza, febre, mialgia, tosse, fadiga, cefaleia, diarreia, dor abdominal, dispneia ausente, colher RT-q PCR SARS-CoV-2 em nasofaringe, não solicitar outros exames laboratoriais. O tratamento se baseia no isolamento; Oseltamivir (se síndrome gripal com início há menos 48 horas); medidas de suporte (repouso, hidratação, analgésicos, antitérmicos); orientações escritas sobre sinais de gravidade, quando e onde procurar o serviço de saúde; monitorização da evolução dos sintomas pela equipe de saúde (de 2 a 3 vezes por semana e diariamente do 7º ao 10º dia de evolução).

## **Gestante Classificada com Doença moderada:**

Tosse e febre persistente diária ou tosse persistente com piora progressiva de outro sintoma relacionado à COVID-19 (adinamia, prostração, hipotermia, diarreia), ou pelo menos um dos sintomas citados, mais presença de fator de risco, com Saturação O<sub>2</sub> <95% e frequência respiratória >24 irpm, Colher RT-qPCR Sars CoV-2 em nasofaringe; solicitar hemograma, creatinina e ureia, sódio e potássio, TGO e TGP, LDH, proteína C reativa, TP e TTPa, D Dímeros, ferritina, RX de toráx ou Tomografia Computadorizada de tórax com sinal radiográfico de pneumonia. Internação e entrar com Medicamentos (Antibióticos: se sinal de infecção bacteriana; Oseltamivir: se síndrome gripal de início menos de 48 horas; Heparina e corticoterapia).

## **Gestante Classificada com Doença Grave (estado de hiperinflamação), Síndrome respiratória aguda grave (SRAG):**

Dispneia/desconforto respiratório ou pressão persistente no tórax ou Saturação O<sub>2</sub> < 95% em ar ambiente, frequência respiratória >30 irpm, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 300, colher RT- qPCR Sars CoV-2 em nasofaringe, hemograma, creatinina e ureia, sódio e potássio, TGO e TGP, LDH, proteína C reativa, TP e TTPa, D Dímeros, ferritina, Tomografia Computadorizada de tórax ou RX de tórax (acometimento pulmonar > 50%), internação em UTI e medicamentos (Antibióticos, Oseltamivir, Heparina e Corticoterapia).

## **Indicações de admissão na UTI, para ventilação não invasiva ou invasiva:**

É necessário que a gestante apresente aos menos um dos critérios abaixo para internação em UTI:

- Sem melhora da saturação de oxigênio apesar da oferta de O<sub>2</sub> (SatO<sub>2</sub> <95% com oferta de 6L/min);
- Esforço ventilatório (uso de musculatura acessória, tiragem intercostal, batimento de asa nasal) apesar da oferta de O<sub>2</sub>;
- Relação pO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 300;

- Hipotensão arterial (PAS) < 100mmHg ou pressão arterial média (PAM) < 65mmHg;
- Alteração da perfusão periférica (tempo de enchimento capilar);
- Alteração do nível de consciência;
- Oligúria.

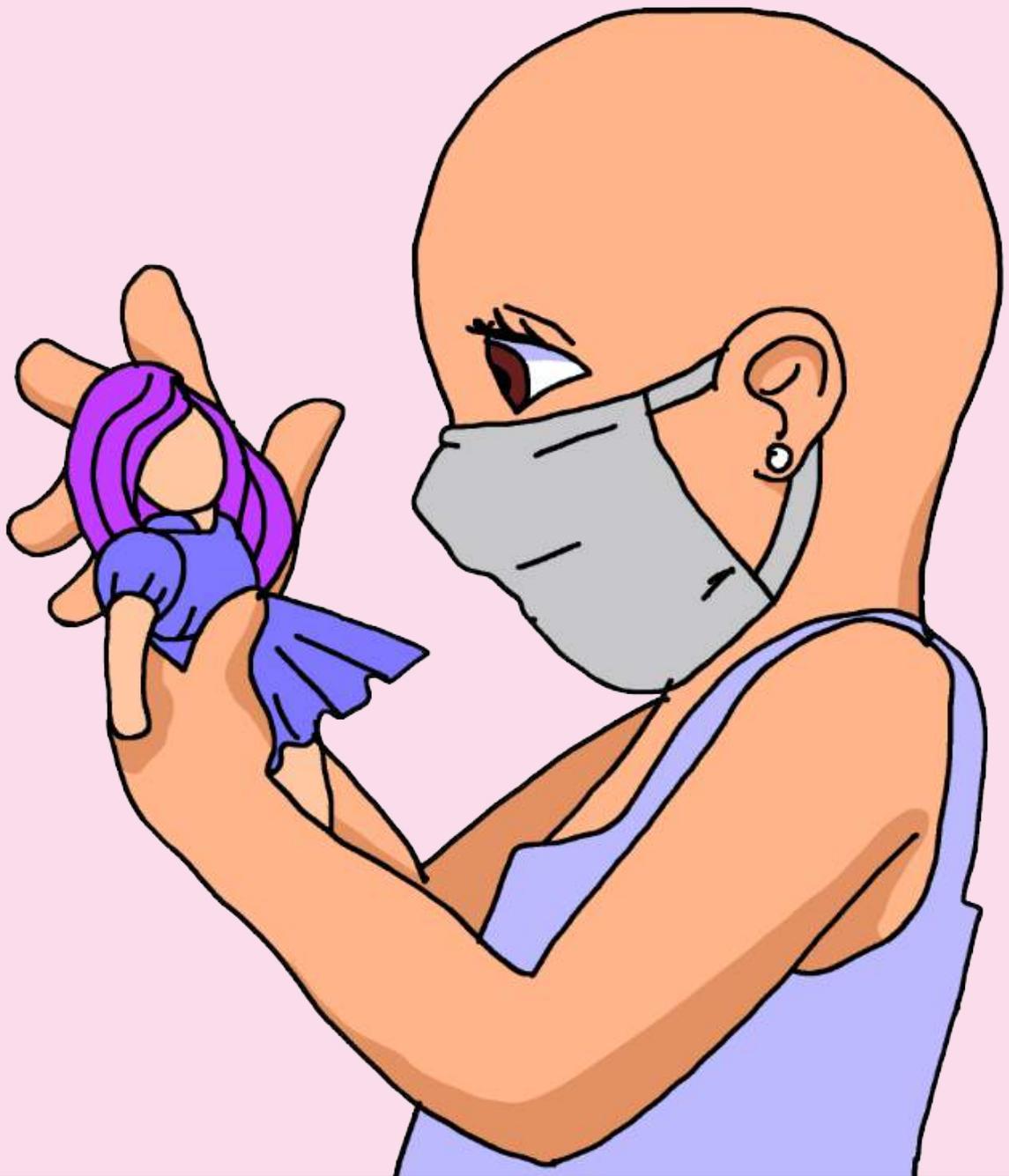
## Referências

1. Vinturache A, Khalil A. The Continuous Textbook of Women's Medicine Series – Obstetrics Module Volume 4 Fetal Development and Maternal Adaptation. St George's University of London, UK. ISSN: 1756-2228; DOI 10.3843/GLOWM.41133
2. Chen M, Zeng J, Liu X, et al. Changes in physiology and immune system during pregnancy and coronavirus infection: A review article, volume 255, P124-128, December 01, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.10.035E>
3. [Dan Lv, Peng J, Long R, et al.](#) Exploring the Immunopathogenesis of Pregnancy With COVID 19 at the Vaccination Era. *Front Immunol.* 2021; 12: 683440. doi: [10.3389/fimmu.2021.683440](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.683440)
4. Mor G, Aldo P, Alvero AB. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nat Rev Immunol.* 2017; 17:469-482. doi:10.1038/nri.2017.64
5. Robinson DP, Klein SL. Pregnancy and pregnancy-associated hormones alter immune responses and disease pathogenesis. *Horm Behav.* 2012;62(3):263-271.
6. Straub RH. The complex role of estrogens in inflammation. *Endocr Rev.* 2007;28(5):521-574.
7. Doria A, Iaccarino L, Arienti S, et al. Th2 immune deviation induced by pregnancy: the two faces of autoimmune rheumatic diseases. *Reprod Toxicol.* 2006;22(2):234-241.
8. Szekeres-Bartho J, Faust Z, Varga P, Szereday L, Kelemen K. The immunological pregnancy protective effect of progesterone is manifested via controlling cytokine production. *Am J Reprod Immunol.* 1996;35(4):348-351
9. Pazos M, Sperling RS, Moran TM, Kraus TA. The influence of pregnancy on systemic immunity. *Immunol Res.* 2012;54(1-3):254-261.
10. Grzywa T, Nowis D. The role of CD71+ erythroid cells in the regulation of the immune response. *Pharmacol Ther.* 2021 Jun 24; 228:107927. doi: [10.1016/j.pharmthera.2021.107927](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107927)
11. Cavalcante MB, Cavalcante CT, Sarno M, et al. *J Reprod Immunol.* 2021 Feb; 143:103250. doi: [10.1016/j.jri.2020.103250](https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103250). Epub 2020 Nov 19. Maternal immune responses and obstetrical outcomes of pregnant women with COVID-19 and possible health risks of offspring.

12. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation, and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):363-374. doi:10.1038/s41577-020-0311-8.
13. Fried M, Kurtis JD, Swihart B, et al. Systemic inflammatory response to malaria during pregnancy is associated with pregnancy loss and preterm delivery. *Clin Infect Dis*. 2017; 65:1729-1735. doi:10.1093/cid/cix623 121
14. Cornish EF, Filipovic I, Asenius F, et al. *Front Immunol* 2020 Sep 30;11:572567. doi: 0.3389/fimmu.2020.572567. e Collection 2020. Innate Immune Responses to Acute Viral Infection During Pregnancy.
15. Chudnovets A, Lei J, Na Q, et al. Dose-dependent structural and immunological changes in the placenta and fetal brain in response to systemic inflammation during pregnancy. *Am J Reprod Immunol*, 2020;3248. doi:10.1111/aji.13248 33.
16. Shi L, Tu N, Patterson PH. Maternal influenza infection is likely to alter fetal brain development indirectly: the virus is not detected in the fetus. *Int J Dev Neurosci*. 2005; 23:299-305. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2004.05.005
17. Liu H, Wang LL, Zhao SJ, Kwak-Kim J, Mor G, Liao AH. Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint. *J Reprod Immunol*. 2020; 139:103122.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Assessing Risk Factors for Severe COVID-19 Illness. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/investigations-discovery/assessing-risk-factors.html>. Acesso em: Set 2020.
19. Trapani Júnior A, Vanhoni LR, Silveira SK, Marcolin AC. Childbirth, Puerperium and Abortion Care Protocol during the COVID-19 Pandemic. *Protocolo de cuidados no parto, no puerpério e no abortamento durante a pandemia de Covid-19. Rev Bras Ginecol Obstet*. 2020;42(6):349-355.
20. Wong SF, Chow KM, Leung TN, Ng WF, Ng TK, Shek CC et al. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(1):292-297.
21. Alfaraj SH, Al-Tawfiq JA, Memish ZA. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection during pregnancy: report of two cases and review of the literature. *J Microbiol Immunol Infect* 2019;52(3):501-503.
22. Lopes de Sousa ÁF, Carvalho HEF, Oliveira LB, Schneider G, Camargo ELS, Watanabe E, de Andrade D, Fernandes AFC, Mendes IAC, Fronteira I. Effects of COVID-19 Infection During Pregnancy and Neonatal Prognosis: What Is the Evidence? *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(11): E4176. 122
23. Antoun L, Taweel NE, Ahmed I, Patni S, Honest H. Maternal COVID-19 infection, clinical characteristics, pregnancy, and neonatal outcome: A prospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020; S0301-2115(20)30448-6.

24. Zaigham M, Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(7):823-829. doi:10.1111/aogs.13867.
25. Liu H, Wang L, Zhao S, et al. *J Reprod Immunol* 2020 Jun;139:103122. doi: 10.1016/j.jri.2020.103122. Epub 2020 Mar 19. Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint.
26. Nota Informativa nº 13/2020 - SE/GAB/SE/MS. Manual de Recomendações para a Assistência À Gestante e Puérpera frente à Pandemia de Covid-19.
27. Hanna N, Hanna M, Sharma S. *Am J Reprod Immunol.* 2020 Nov;84(5):e13317. doi: 10.1111/aji.13317. Epub 2020 Aug 20. Is pregnancy an immunological contributor to severe or controlled COVID-19 disease?
28. Zeng L, Xia S, Yuan W, et al. Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr.* 2020;174(7):722. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.0878
29. Li M, Chen L, Zhang J, Xiong C, Li X. The SARS-CoV-2 receptor ACE2 expression of maternal-fetal interface and fetal organs by single-cell transcriptome study. *PLoS One.* 2020;15(4):e0230295. doi: 10.1371/journal.pone.0230295
30. Stanley KE, Thomas E, Leaver M, et al. Coronavirus disease-19 and fertility: viral host entry protein expression in male and female reproductive tissues. *Fertil Steril.* 2020;114(1):33-43. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.05.001
31. Takemoto MLS, Menezes MO, Andreucci CB, Nakamura-Pereira M, Amorim 123 MMR, Katz L, et al. The tragedy of COVID-19 in Brazil: 124 maternal deaths and counting. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020.
32. Zhou J, Wang Y, Zhao J, et al. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021 Mar;40(3):565-574. doi: 10.1007/s10096-020-04033-0. Epub 2020 Oct 2. The metabolic and immunological characteristics of pregnant women with COVID-19 and their neonates
33. Gujski M, Humeniuk E, Bojar I. Current State of Knowledge About SARS-CoV-2 and COVID-19 Disease in Pregnant Women. *Med Sci Monit,* 2020; 26:924725 DOI: 10.12659/MSM.924725
34. Thomas P, Alexander PE, Ahmed U, et al. Vertical transmission risk of SARSCoV-2 infection in the third trimester: a systematic scoping review, *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1786055>
35. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from a infected mother to her newborn. *JAMA.* 2020 Mai;323(18):1846-8.
36. Fitzpatrick T, Wilton AS, Chung H, Guttman A. SARS-CoV-2 Infection Among Maternal-Infant Dyads in Ontario, Canada. *JAMA Netw Open.* 2021;4(8):e2120150. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.20150

37. Dlow AG, Li JZ, Collier AY, et al. Assessment of maternal and neonatal SARS-CoV-2 viral load, transplacental antibody transfer, and placental pathology in pregnancies during the COVID-19 pandemic. *JAMA Netw Open*. 2020;3(12):e2030455. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.30455
38. Ronchi A, Pietrasanta C, Zarattini M, et al. Evaluation of rooming-in practice for neonates born to mothers with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in Italy. *JAMA Pediatr*. 2021;175(3):260-266.
39. Lamouroux A, Attie-Bitach T, Martinovic J, Leruez-Ville M, Ville Y, Evidence for and against vertical transmission for SARS-CoV-2 (COVID-19), *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2020; 223: 91. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.04.039>
40. Leal, CRV; Maciel, RAM; Corrêa Júnior, MD. SARS-CoV-2 Infection and Placental Pathology. *Rev Bras Ginecol Obstet*; 43 (6): 474-479, 2021 junho
41. [https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2021/07/governo\\_recomenda\\_vacinacao-contracovid-19-em-gestantes-e-puerperas-sem-comorbidades](https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2021/07/governo_recomenda_vacinacao-contracovid-19-em-gestantes-e-puerperas-sem-comorbidades)
42. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. Acesso em: 02/08/2021. Disponível em: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>
43. Di Mascio D, Buca D, Berghella V, et al. Counseling in maternal-fetal medicine: SARS-CoV-2 infection in pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;57(5):687-697. doi:10.1002/uog.23628
44. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Coronavirus (COVID-19) infection and pregnancy. Information for healthcare professionals. Version 13. Published Friday 19 february 2021.
45. Ministério da Saúde do Brasil - Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim epidemiológico especial doença pelo novo coronavírus COVID-19. Semana Epidemiológica 29 (18 a 24/7) de 2021. Acesso em: 02/08/2021. Disponível em: [https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/julho/30/73\\_boletim\\_epidemiologico\\_covid\\_73\\_30-07.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/julho/30/73_boletim_epidemiologico_covid_73_30-07.pdf)
46. Júnior AT, Vanhoni LR, Marcolin AC, Silveira SK. Protocolo de atendimento no parto, puerpério e abortamento durante a pandemia da covid-19. FEBRASGO. Acesso em: 02/08/2021. Disponível em: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/atencao-mulher/covid-19-orientacoes-da-febrasgo-para-avaliacao-e-tratamento-ambulatorial-de-gestantes>
47. Allotey J, Stallings E, Bonet M, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020;370:m3320. Published 2020 Sep 1. doi:10.1136/bmj.m3320
48. Portal de boas práticas em Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente. COVID-19: Infecção pelo Coronavírus na gestação. Instituto Fiocruz. Rio de Janeiro – RJ. Março



# O Impacto da Pandemia na Oncologia

# O Impacto da Pandemia na Oncologia

Gerson Hiroshi Yoshinari Júnior

Marina Moreira Costa Zorzetto

Carlos Eduardo Kersul de Souza

Harley Francisco de Oliveira

## Panorama Geral

A pandemia de *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) declarada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em março de 2020 elevou o nível de atenção à saúde da população, principalmente àquelas que apresentam comorbidades associadas.<sup>1</sup> Apesar da implantação das medidas de contingenciamento, o número de infectados continua a se elevar no país, atingindo mais de 20 milhões de casos confirmados da doença e de quase 600 mil mortes.<sup>2</sup>

Infelizmente, o impacto da pandemia no tratamento oncológico trouxe enormes consequências por diversos motivos. Primeiro, a pressão sofrida pelos médicos envolvidos no tratamento oncológico, seja por cancelamento de cirurgias oncológicas consideradas eletivas, pela necessidade de se realizar telemedicina ou pelo absenteísmo no trabalho devido a necessidade de isolamento por parte da equipe. Em segundo lugar, muitos oncologistas estão sendo realocados para funções de medicina geral para atender às muitas admissões por COVID-19 que requerem suporte médico intensivo; isto associado a números escassos de leitos e insumos, impacta a oferta do tratamento oncológico. Terceiro, alguns estudos relatando os resultados desfavoráveis da COVID-19 em pacientes com câncer, com risco maior de infecções graves e mortalidade, especialmente durante o tratamento, em que se encontram em condições vulneráveis.<sup>3,4</sup> O *COVID-19 and Cancer Consortium* (CCC19) e *Thoracic Cancers International COVID-19 Collaboration* (TERAVOLT) identificaram que pacientes com idade avançada, sexo masculino, estado funcional prejudicado e comorbidades associadas, como hipertensão, doença pulmonar

crônica, diabetes e câncer ativo sob tratamento têm maior risco de morbidade e mortalidade.

No Brasil, alguns estudos foram realizados, para se mensurar este impacto. Um estudo retrospectivo brasileiro<sup>5</sup>, avaliou nove centros oncológicos da rede Américas Oncologia. Nestes centros, 130 pacientes tiveram diagnóstico de RT-PCR (*real-time Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) positivo, entre março a agosto de 2020; tendo sido avaliados desfechos de 102 pacientes (85 pacientes internados e 17 ambulatoriais). A mediana de idade foi 65.8 anos, sendo 61.8% mulheres, e, a grande maioria (78.4%), pacientes com *Performance Status* (PS) 0-1; e com comorbidades associadas (77.4%). A grande maioria apresentava tumor sólido (88.3%), sendo 30.4% portador de tumor gastrointestinal e 22.5% mama. Quase 40% da amostra apresentava estágio IV e 84.7% dos pacientes hospitalizados estavam em tratamento com quimioterapia paliativa. Dentre os pacientes internados, a taxa de mortalidade foi de 36.5%, saltando para 68.4% dentre os pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva (44.7%).

Em contrapartida, estudo longitudinal realizado pelo Grupo Oncoclínicas<sup>6</sup> analisou 198 pacientes portadores de neoplasia, com objetivo primário de avaliar mortalidade em pacientes oncológicos com RT-PCR

positivo para COVID-19. A grande maioria (84%) eram portadores de tumores sólidos, e estavam em tratamento oncológico com radioterapia ou terapia sistêmica (inclui quimioterapia, imunoterapia, agentes combinados ou terapia alvo:77%) e portadores de doença metastática (64%). A taxa de mortalidade foi de 16.7%, e foi associado a mortalidade, idade >60 anos, tabagismo atual, presença de comorbidades e câncer do trato respiratório em tratamento paliativo. A taxa de mortalidade em pacientes com doença curativa foi de 1%, o que reforça a ideia que os pacientes oncológicos com perspectiva de cura não deveriam ter acesso retardado ao tratamento do câncer, visto que apresentam taxas de mortalidade relacionadas a COVID-19 semelhantes às da população em geral.

Um estudo inglês prospectivo com uma inclusão de 800 pacientes de 55 centros de março de 2020 a abril de 2020<sup>7</sup>, também chegou à mesma conclusão. O *UK Coronavirus Cancer Monitoring Project* (UKCCMP) incluiu pacientes com câncer, sintomáticos para COVID-19 e com RT-PCR positivos. Apenas 21% dos pacientes não apresentavam comorbidades. Em toda a coorte, 22% pacientes tiveram seus tratamentos anticâncer interrompidos por causa da pandemia de COVID-19, embora a natureza exata dessa interrupção não tenha sido capturada no estudo. Os pacientes que receberam quimioterapia recente (até 4

semanas entre a quimioterapia e o teste positivo para COVID-19) não apresentaram maior mortalidade quando comparado aos pacientes que receberam quimioterapia há mais de 4 semanas (taxa de mortalidade de 27% *versus* 29% respectivamente). A mortalidade é maior do que quando comparada a população geral do Reino Unido e pode ser reflexo da gravidade dos sintomas dos pacientes oncológicos. Nos pacientes do estudo, os dados são fortemente indicativos de que a mortalidade por câncer mais COVID-19 é causada principalmente pelo avanço da idade e pela presença de outras comorbidades não relacionadas ao câncer. O estudo conclui que a retenção de tratamentos eficazes para o câncer de muitos pacientes com câncer durante a pandemia corre o risco real de aumentar a morbidade e mortalidade do câncer, talvez muito mais do que o próprio COVID-19.

Entretanto, apesar de os dados demonstrarem a importância de se manter o tratamento oncológico, na prática isto não está sendo visto. Um estudo<sup>8</sup> realizado no Hospital Israelita Albert Einstein em São Paulo comparou o volume de pacientes em tratamento oncológico em dois momentos, de março a maio de 2019 (pré-pandemia) *versus* março a maio de 2020 (durante a pandemia). Através deste estudo retrospectivo, foi observado uma redução de 45% nos retornos oncológicos ( $p=0,0495$ ) e de 56,2% de novas consultas oncológicas em oncologia clínica e cirúrgica durante a pandemia ( $p<0,001$ ). Quando se trata de tratamento oncológico propriamente dito, houve redução de 27,5% em quimioterapia endovenosa ( $p=0,0495$ ) e redução de 57,4% de novos pacientes em quimioterapia endovenosa quando se comparou 2019 com 2020 ( $p<0,001$ ). Em contrapartida, o número de quimioterapia oral em novos pacientes aumentou em 309% durante a pandemia ( $p<0,001$ ), este fato reflete um esforço para evitar visitas ao centro de tratamento, quando é possível, nos serviços oncológicos privados.

Infelizmente no Sistema Único de Saúde (SUS) o impacto pode ser pior. De acordo com dados <sup>9</sup> levantados no DataSUS, departamento de informática, houve uma queda de 40% na realização de biópsias no primeiro ano da pandemia (em 2019 737.804 *versus* 449.275 em 2020).

A Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica conduziu uma pesquisa para avaliar o impacto da pandemia COVID-19 nos pacientes oncológicos.<sup>9</sup> Entre seus associados, 74% dos participantes tiveram um ou mais pacientes com tratamentos interrompidos ou adiados por mais de um mês em decorrência dos riscos de infecção pelo novo Coronavírus. Desde então, um grande e inédito estudo está sendo promovido pela entidade para ampliar o conhecimento sobre este impacto, o ONCOVID-19.1- Consórcio Nacional de COVID-19 em Pacientes com Câncer. Os

dados coletados servirão como base para a elaboração de estratégias, protocolos e políticas de cuidado.

O que acontece no Brasil, ocorreu também em Hong Kong. Houve uma diminuição substancial no número de diagnósticos de câncer, sendo reportada uma diminuição de 15% na quantidade de estudos anatomopatológicos em relação à média dos três anos anteriores à pandemia, estatisticamente significativa para câncer colorretal e prostático, e marginal para mama.<sup>10</sup>

Para minimizar o impacto da intensa demanda provocada pelo aumento do número de contaminantes no Brasil, acima de suas capacidades instaladas, diversas medidas de contingência foram adotadas pelos serviços de saúde a fim de garantir o acesso aos pacientes com síndrome respiratória aguda grave (SARS, *Severe Acute Respiratory Syndrome*) causada pelo novo Coronavírus (SARS-CoV-2). Assim, os atendimentos médicos considerados eletivos e os procedimentos de menor complexidade e baixo risco de agravamento foram suspensos em quase todos os serviços de saúde do Brasil. No entanto, mesmo os pacientes com alta suspeição de câncer tiveram o diagnóstico e o tratamento adiados. A Sociedade Brasileira de Radioterapia realizou um levantamento junto aos serviços de radioterapia do país nos primeiros seis meses de pandemia e identificaram que 61% dos serviços apresentaram queda no atendimento oncológico.<sup>11</sup> Observou-se que, de fato, houve uma diminuição no número de atendimentos de radioterapia, tanto na rede privada como na rede pública. Diversas ações foram tomadas por esses serviços a fim de minimizar a exposição dos pacientes e dos profissionais de saúde ao vírus. Ainda assim, diversos locais reportaram casos positivos de pacientes e colaboradores.

Outro impacto na atenção oncológica foi em pesquisa clínica. Nos países da América Latina, os ensaios clínicos às vezes são a única possibilidade para os pacientes do sistema de saúde pública terem acesso a tratamentos ideais e inovadores. Um estudo transversal,<sup>12</sup> através de questionário respondido por apenas 25% dos pesquisadores membros do Grupo Cooperativo de Oncologia Latino-Americano (LACOG), sendo que a grande maioria (77,8%) foi representada pelo Brasil, demonstrou que, a interrupção temporária do recrutamento ocorreu em 80% dos centros participantes, principalmente por causa da decisão dos patrocinadores (48,8%). Todos os recrutamentos foram interrompidos em 14,4% das instituições. Atrasos no tratamento relacionados a problemas decorrentes de COVID-19 ocorreram em 45,6% dos locais de pesquisa, o que implicou em desvios de protocolo. O cancelamento e / ou adiamento das consultas médicas ocorreu em 51,1%. Houve diminuição da frequência dos pacientes ou não

comparecimento às consultas médicas em 53,3% dos locais. Uma redução no número de pesquisadores durante a pandemia foi relatada por 36% dos locais.

Na Europa e nos Estados Unidos, o recrutamento de novos pacientes permaneceu como de costume em apenas 14% e 20% das instituições, respectivamente.<sup>13</sup> No *Dana-Farber Cancer Institute*<sup>14</sup>, houve uma diminuição estatisticamente significativa ( $P = 0,007$ ) na mediana de pacientes incluídos em estudos clínicos (86 pacientes/mês na pandemia *versus* 205 pacientes/mês “pré-pandemia”). Além disso, 8,6% dos estudos foram interrompidos (temporária ou permanentemente) e 27,1% foram suspensos (muitos dos quais foram suspensos devido a restrições à coleta de bioespécime).

A rotina dos ensaios clínicos foi afetada pelo cancelamento das consultas médicas, redução do comparecimento dos pacientes, redução da disponibilidade de especialidades e alterações nos processos de seguimento dos pacientes. A grande maioria dos centros (96,7%) tiveram modificações nos processos da pesquisa.<sup>11</sup>

## **Vacinação Contra o SARS-COV-2 nos Pacientes Oncológicos**

Uma preocupação comum entre os pacientes oncológicos e profissionais de saúde não especialistas diz respeito à efetividade e segurança da vacina contra o SARS-CoV-2 nessa população. O racional da preocupação se deve ao possível estado crônico de imunossupressão no qual esses pacientes se encontram, tanto pela própria doença quanto pelo tratamento.<sup>15</sup> Tal fato é ainda mais crítico nos pacientes com doença neoplásica hematológica<sup>16,17</sup>. Apesar da falta de evidências científicas no que tange a vacinação dos pacientes oncológicos, a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica recomenda a vacinação desses pacientes, independentemente da vacina utilizada, preferencialmente antes de iniciar o tratamento.

Uma outra preocupação diz respeito aos pacientes em imunoterapia. Nesse tipo de tratamento, a lógica se inverte: o sistema imune está mais ativo devido ao tratamento, o que poderia, paradoxalmente, prejudicar ainda mais a eficácia das vacinas. Entretanto, mesmo para esses pacientes, a vacinação é recomendada.<sup>18</sup>

## Referências

1. Jordan RE, Adab P, Cheng KK. Covid-19: risk factors for severe disease and death. *BMJ*. 26 de Março de 2020;368:m1198.
2. Coronavírus Brasil. Painel Geral [acesso em 12 de agosto de 2021]. Disponível em <https://covid.saude.gov.br>
3. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *The Lancet*. 20 de Junho de 2020;395(10241):1907–18.
4. Whisenant JG, Trama A, Torri V, et al. TERA-VOLT: Thoracic Cancers International COVID-19 Collaboration. *Cancer Cell*. 8 de Junho de 2020;37(6):742–5.
5. Monteiro MR, Almeida KFC, Abrahao ABK, et al. Cancer patients diagnosed with COVID-19 infection: a multicenter retrospective cohort of nine Brazilian cancer centers. *Brazilian Journal of Oncology*. 2021;17. Disponível em: <http://www.brazilianjournalofoncology.com.br>, DOI: <https://doi.org/10.5935/2526-8732.20210013>
6. Ferrari BL, Ferreira CG, Menezes M, et al. Determinants of COVID-19 mortality in patients with cancer from o community oncology practice in Brazil. *JCO Glob Oncol*. 2021;7:46-55.
7. Lee LYW, Cazier JB, Starkey T, et al. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395: 1919-1926
8. Araujo SEA, Leal A, Centrone AFY, et al. Impact of COVID-19 pandemic on care of oncological patients: experience of a cancer center in a Latin American pandemic epicenter. *Einstein (São Paulo)*. 2021;19:1-8
9. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Em audiência da Câmara, SBOC discute impactos da pandemia na oncologia [acesso em 12 de agosto de 2021]. Disponível em [https://sboc.org.br/noticias/item/2282?utm\\_campaign=newsletter\\_julho\\_2021&utm\\_medium=email&utm\\_source=RD+Station](https://sboc.org.br/noticias/item/2282?utm_campaign=newsletter_julho_2021&utm_medium=email&utm_source=RD+Station)
10. Vardhanabhuti V, Ng KS. Differential Impact of COVID-19 on Cancer Diagnostic Services Based on Body Regions: A Public Facility-Based Study in Hong Kong. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* [Internet]. 15 de Maio de 2021 [citado 29 de Julho de 2021];0(0). Disponível em: [https://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(21\)00507-1/abstract](https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(21)00507-1/abstract)
11. Oliveira HF, Yoshinari GH, Veras IM, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on Radiation Oncology Departments in Brazil Impact of COVID-19 on Brazilian Radiotherapy. *Advances in Radiation Oncology* [Internet]. 6 de Fevereiro de 2021 [citado 29 de Julho de 2021];0(0). Disponível em: [https://www.advancesradonc.org/article/S2452-1094\(21\)00025-7/abstract](https://www.advancesradonc.org/article/S2452-1094(21)00025-7/abstract)
12. Gongora ABL, Werutsky G, Jardim DL, et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on Oncology Clinical Research in Latin America (LACOG 0420). *JCO Glob Oncol*. 2021;7:649-658.

13. Upadhaya S, Yu JX, Oliva C, et al: Impact of COVID-19 on oncology clinical trials. *Nat Rev Drug Discov.* 2020; 19:376-377.
14. Tolaney SM, Lydon CA, Li T, et al: The Impact of COVID-19 on clinical trial execution at the Dana-Farber Cancer Institute. *J Natl Cancer Inst DOI:* 10.1093/jnci/djaa144
15. Monin L, Laing AG, Muñoz-Ruiz M, et al. Safety and immunogenicity of one versus two doses of the COVID-19 vaccine BNT162b2 for patients with cancer: interim analysis of a prospective observational study. *Lancet Oncol.* Junho de 2021;22(6):765–78.
16. Agha M, Blake M, Chilleo C, et al. Suboptimal response to COVID-19 mRNA vaccines in hematologic malignancies patients. *medRxiv.* 7 de Abril de 2021;2021.04.06.21254949.
17. Pleyer C, Ali MA, Cohen JI, et al. Effect of Bruton tyrosine kinase inhibitor on efficacy of adjuvanted recombinant hepatitis B and zoster vaccines. *Blood.* 14 de Janeiro de 2021;137(2):185–9.
18. Desai A, Gainor JF, Hegde A, et al. COVID-19 vaccine guidance for patients with cancer participating in oncology clinical trials. *Nat Rev Clin Oncol.* Maio de 2021;18(5):313–9.



**Representação Social de  
Ansiedade entre Pessoas Idosas  
em Tempo de Pandemia pela  
COVID-19**

# Representação Social de Ansiedade entre Pessoas Idosas em Tempo de Pandemia pela COVID-19

Guilherme Luís Nascimento Quintiliano

José Vitor da Silva

Felipe Ferreira de Sousa Nilo

Pietro Teixeira Piazza

Rogério Donizeti Reis

## Introdução

Há de se buscar no plano hipotético os conceitos ou ideias que sustentam e amparam ou ainda, que deem sentido ao entendimento sobre como as pessoas idosas transitam de uma condição de saúde e autonomia para uma condição de doença/ansiedade. Uma vez desenhado este plano, resta olhar para a realidade e constatar o quão grave é a condição real das pessoas idosas que obrigatoriamente devem manter o distanciamento social.

A manifestação explícita da ansiedade em tempo de COVID-19 torna-se algo tão intenso em nossa sociedade que é necessário, neste caso, formular alguns mecanismos que deem suporte as pessoas idosas. Além disso, a ansiedade nas pessoas idosas em tempo de pandemia faz emergir outra condição interessante, pois faz com que os indivíduos percam sua identidade ou as transforme.

A ansiedade faz parte da psique humana e ora nos beneficia, ora nos prejudica. Quando a intensidade desse fenômeno, ela ultrapassa a homeostasia mental, e as patologias mentais e físicas começam a surgir.<sup>1</sup> De acordo com o dicionário Aurélio, ansiedade é um desconforto físico e psíquico; agonia, aflição ou angústia. Já para os autores<sup>2,3</sup> ansiedade é definido por um “sentimento vago e incômodo de desconforto ou temor, acompanhado de resposta autonômica,

sentimento de apreensão causado pela antecipação do perigo, e é considerado um sinal de alerta que chama a atenção para um perigo iminente, o que permite ao indivíduo tomar medidas para lidar com a ameaça". Os transtornos de ansiedade caracterizam-se pela presença e duração de respostas inadequadas, como preocupação excessiva e persistente; pensamentos com conteúdo negativo; sintomas físicos como palpitação, formigamento e respiração acelerada e comportamentos que causam sofrimento no dia a dia do indivíduo.

Visto isso, em muitos casos esse processo pode ser desencadeado por excessivas preocupações, como no atual contexto da pandemia por COVID-19. Embora esse vírus afete todas as faixas etárias, os idosos são mais vulneráveis devido às suas comorbidades e incluem-se na maior parte dos óbitos ocasionados pela COVID-19, com cerca de 70% dos óbitos em 25 de maio de 2020<sup>4</sup>, requerendo mais cuidados e atenção.

Sabe-se que no contexto universal a pandemia requereu das pessoas idosas mudanças radicais na sua rotina de vida, proporcionando alterações não só no contexto biológico, mas também no psicológico e social. Uma dessas alterações caracterizadas do ponto de vista de saúde mental foi a ansiedade, que por sua vez trouxe como consequência diversos aspectos.

Considerando o cenário do Brasil, muitos idosos são a principal fonte de renda de muitos lares, sendo 43%, e a virem a óbito, causaria maiores problemas socioeconômicos, portanto, seguem o distanciamento social, sem contato com amigos, familiares e qualquer pessoa que não viva no mesmo ambiente familiar.<sup>5</sup> Além disso, muitas dessas pessoas não têm nem mesmo acesso à internet, representam 30% dos analfabetos e 22,5% dos que não têm acesso à internet<sup>6</sup>, o que dificulta estarem em distanciamento de forma saudável, o que propicia desenvolver quadros de ansiedade.

Essa privação de contato com outros, participação em grupos e frequência em lugares que permita essa convivência, remetem sentimento de solidão e descaso, resultando em crises de ansiedade.

É preciso evidenciar que a ansiedade afeta significativamente a qualidade de vida do idoso. Porém, ao analisar de forma contrária, ao proporcionar uma boa qualidade de vida a este, é possível diminuir o quadro de ansiedade do mesmo. Embora seja muito relevante, nesse cenário de pandemia e distanciamento social, há uma restrição em oferecer qualidade de vida ao idoso.

Posto que, não é possível essa convivência social, eventos ou qualquer atividade que seja fora do âmbito familiar, considerando a exposição do idoso. Há possíveis intervenções que os ocupa para fugir da inatividade ocasionada pela pandemia, como: (1) uma nova rotina, com exercícios físicos leves, a organização e limpeza do ambiente doméstico; (2) aprendizagem de novas formas de relações interpessoais, como as redes sociais, com auxílio dos filhos ou familiares; (3) mudanças de hábitos que pioram o quadro de ansiedade, como excesso de notícias via telejornais, para outros hábitos que possam melhorar, como assistir um filme, ligar para os filhos/familiares ou amigos e participar virtualmente de eventos que eram do cotidiano do idoso como, por exemplo, cultos religiosos.<sup>7</sup>

É preciso incluir na vida dos idosos, atividades que os façam acreditar que não estão só, além de dar sentido à vida e afastar a ansiedade. Embora não seja da sua geração, a tecnologia veio para somar em muitos aspectos, e se faz de suma importância incluir na vida esse meio, para que continuem praticando suas atividades cotidianas nesse novo normal, sem que pensem que perderam sua utilidade. Operações bancárias, eventos religiosos, compras online e contato social são formas de manter seus costumes.<sup>7</sup> Porém, é importante lembrar que as informações recebidas, por meio digital ou por TV e rádio,

devem ser dosadas, de modo que não afetem o psicológico do idoso com tantas informações ruins e notícias falsas (*Fake News*), que podem alterar o quadro de ansiedade de forma negativa. As atividades físicas também podem ser benéficas nesse caso, considerando a ocupação do tempo, a predisposição e energia dispendida e assim, contribuindo para seu bem-estar.

Por fim, é válido ressaltar a importância de um bem-estar aos idosos nessa época de pandemia, além de não permitir o sentimento de abandono ou falta de apoio, proporcionando momentos de interação e uma nova rotina que os ocupa e os afasta da ansiedade e da depressão.

O distanciamento social imposto pela COVID-19 traz consequências positivas, negativas, incertezas e dúvidas na vida da pessoa idosa. As consequências negativas poderão ocorrer durante o período de distanciamento social e até mesmo após o seu término, impactando na qualidade de vida, no envelhecimento ativo, assim como no autocuidado das pessoas mais velhas e principalmente o sentimento de ansiedade.

O atual momento pandêmico é uma situação inédita na vida das pessoas idosas. Impedir o convívio social é algo muito desafiador na vida delas, pois grande parte dessa população sempre teve liberdade e possibilidade para

estabelecer e manter seus convívios sociais, com exceção daqueles indivíduos institucionalizados ou com problemas de saúde incapacitantes.

## Objetivos

Conhecer os significados de ansiedade entre pessoas idosas no contexto da pandemia pela COVID-19.

## Trajatória Metodológica

O presente estudo será desenvolvido por meio da abordagem qualitativa, do tipo descritivo e exploratório. O enfoque qualitativo é selecionado quando buscamos compreender a perspectiva dos participantes (indivíduos ou pequenos grupos de pessoas que serão pesquisadas) sobre os fenômenos que os rodeiam, aprofundar em suas experiências, ponto de vista, opiniões e significados, isto é, a forma como os participantes percebem a sua subjetividade a realidade.<sup>8</sup>

Os participantes do estudo eram pessoas idosas residentes em Itajubá-MG tanto da área urbana como a rural. A amostra é constituída por 30 pessoas idosas. Os critérios de inclusão foram: ter 60 anos ou mais; pessoas idosas que mantêm o distanciamento social e pessoas idosas que estão em

distanciamento social há pelo menos 6 meses. O critério de inclusão, de ter no mínimo seis meses de experiência, se deve ao fato de que, toda adaptação a qualquer situação nova ocorre, geralmente, após o período de vivência e experiência.<sup>9</sup> O critério de exclusão foi: conteúdo das entrevistas gravadas que não atendem o teor da pergunta semiestruturada.

Utilizou-se o método do Discurso do Sujeito coletivo que consiste em um discurso-síntese elaborado com partes de discursos de sentido semelhante, por meio de procedimentos sistemáticos e padronizados, fundamentado na Teoria das Representações Sociais e representado por quatro figuras metodológicas: 1) Expressão-chave (ECH) que são partes ou todo o conteúdo das transcrições literais do discurso de cada sujeito. 2) Ideia Central (IC) que são nomes ou expressões linguísticas que revelam e descrevem da maneira mais sintética, precisa e fidedigna possível o sentido de cada um dos discursos analisados. 3) Ancoragem (AC) que é a manifestação linguística explícita de uma determinada teoria, ou crença que o autor do discurso professa e que, na qualidade de afirmação genérica, está sendo utilizada pelo enunciador para “enquadrar” uma situação específica e 4) Discurso do Sujeito Coletivo (DSC): reunião das ECH presentes nos depoimentos, que têm ICs e/ou ACs de sentido semelhante ou

complementar. No presente estudo adotou-se três figuras metodológicas, excluindo a Ancoragem levando em consideração a tipologia dos participantes e a dispensa dessa figura não traz alteração alguma ao método do DSC.<sup>10</sup>

O presente estudo foi aprovado pelo CEP da Faculdade de Medicina de Itajubá sob o parecer número: 4.660.951. Obedeceu-se aos preceitos estabelecidos pela Resolução nº 466/12, de 12 de Dezembro de 2012, do Ministério da Saúde que trata da ética em pesquisa envolvendo seres humanos e pela especial proteção devida aos participantes das pesquisas científicas.

## Resultados

A seguir será apresentado os resultados referentes ao tema explorado, ideias centrais, participantes do estudo e frequência.

**Quadro 1** - Ideias centrais referente ao tema explorado “Se um amigo lhe perguntasse: o que significa ansiedade na pandemia pela COVID-19, qual seria sua resposta?”

| Ideias centrais   | Participantes do estudo   | Frequência |
|---|---|------------|
| Sensação de medo, preocupação, angustia, desespero e impaciência. | P1, P2, P3, P6, P9, P10, P11, P12, P13, P13, P17, P18, P19, P20, P21, P22, P23, P24, P25, P26, P27, P28, P30. | 23         |
| Desejo de fazer/acontecer algo.                                   | P4, P5, P7, P14, P15, P16, P29.   | 7          |
| Sem definição.  | P8  | 1          |

A seguir será apresentado o tema, sua respectiva ideia central e o discurso do Sujeito coletivo Correspondente:

### **1. Significado de ansiedade na pandemia pela COVID-19?**

#### **1.1. Sensação de medo, preocupação, angustia, desespero e impaciência.**

DSC:

*É ficar sem sossego, com incerteza, aflição, angústia, medo do desconhecido, além de viver com muita preocupação e impaciência. Ademais, não conseguir resolver*

os problemas diários. É quando tudo se torna difícil e por mais que você se esforce não há como solucionar essas questões. Sensação de aperto no peito, desespero persistente e uma falta de previsibilidade, é esperar o tempo passar o que leva a desenvolver nervosismo, tristeza e insônia, o que desencadeia uma sensação de morte e isto é um mal terrível.

### 1. Significado de ansiedade na pandemia pela COVID-19?

#### 1.2. Desejo de fazer/acontecer algo

DSC:

*Ansiedade para mim é querer fazer tudo e não fazer no seu devido tempo. Sentimento provocado pela espera de realização de algo, ou seja, desejo que algo aconteça e isto faz a gente perder o sono e a fome. É sentir frustrado(a), querer tudo para agora, querer resolver tudo.*

## Discussão

Do tema explorado relacionado à categoria “Significado de ansiedade na pandemia pela COVID-19?” foram constatadas três ideias centrais agrupadas descritas a seguir: “Sensação de medo, preocupação, angústia, desespero e impaciência”, “Desejo de fazer/acontecer algo” e “Sem definição”. Diante da pouca expressividade da ideia central agrupada “Sem definição” os autores decidiram não a evidenciar na discussão abaixo.

A ideia central “Sensação de medo, preocupação, angústia, desespero e impaciência”, aponta para as definições empíricas sobre a ansiedade. A apropriação e o conhecimento das manifestações e somatização dos sintomas de ansiedade pelas pessoas idosas indicam uma tomada de consciência dessas sensações.

As características dos transtornos de ansiedade são o medo e ansiedade em excesso e perturbações comportamentais.<sup>11</sup> Considera o medo como uma resposta de ameaça iminente real ou percebida e a ansiedade, por sua vez, como uma antecipação de uma ameaça futura. A ansiedade difere-se do medo e da ansiedade adaptativas por persistirem por longos períodos, apropriados ao nível de desenvolvimento.

Sabe-se que no momento atual da COVID-19 emergiram profundas mudanças no modo de vida bem como nas relações afetivas e sociais. Alguns

estudos apontam a pandemia em si como fator de risco à saúde mental da população, principalmente, entre as pessoas idosas.<sup>12-14</sup> Esses fatores se associam tanto ao medo iminente de contrair a doença como a processos decorrentes da situação de isolamento social, luto, procrastinação, desânimo, dificuldade de concentração, entre outros.

A pandemia e as normas do isolamento afetam a população em várias dimensões principalmente na saúde mental, como: os transtornos mentais, sofrimento psíquico e alteração do sono. Desse modo, efeitos negativos no dia a dia e na qualidade da saúde mental são consequências reconhecidas. Nesse contexto, também podem aumentar os riscos para o desenvolvimento de doenças crônicas e virais.<sup>12</sup>

Os principais fatores que causaram estresse em epidemias anteriores foram a duração da quarentena, o medo da infecção, os sentimentos de frustração e de aborrecimento, a informação inadequada sobre a doença e seus cuidados, as perdas financeiras e o estigma da doença. Visto isso, relacionou-se aumento dos sintomas psicológicos, distúrbios emocionais, estresse e insônia em grande parte da população.<sup>15</sup>

Portanto, considerando o cenário atual de pandemia e isolamento social é comum que os idosos sofram de ansiedade devido à sua vulnerabilidade diante da doença e suas consequências. Além disso, a dificuldade em solucionar os problemas diários se intensificou, dando-lhes a sensação de impotência. Outrossim, com a imprevisibilidade da situação, sintomas como insônia, nervosismo e tristeza levam a sensações maiores de desespero e ansiedade.

Nota-se que diante das Representações Sociais da pessoa idosa em relação a COVID-19, a ansiedade foi o fator de desequilíbrio mental, emocional, comportamental e social. Essas somatizações tendem a desenvolver um estado de medo e fuga absoluta que retrata a situação atual dos participantes do estudo. Nitidamente, é possível observar no contexto pandêmico que os sintomas de ansiedade se exacerbaram. Desta maneira, ficaram evidenciadas dificuldades de enfrentamentos e mecanismos que fazem com que essas pessoas respondam satisfatoriamente às manifestações que foram destacadas, e isso levou essas pessoas idosas a ficarem mais vulneráveis biopsicossocial e espiritualmente.

Ao analisar a ideia central agrupada “Desejo de fazer/acontecer algo” notou-se o teor do imediatismo das pessoas idosas e modo de como a ansiedade é vivenciada, o que muitas das vezes tornam-se limitantes e incapacitantes.

Diversas sensações e percepções foram emergidas como uma resposta esperada diante desse evento de magnitude da pandemia da COVID-19. A ansiedade nas pessoas idosas traz efeitos de medo, frustração e atitudes imediatistas. Nesse sentido, o isolamento físico e social pode agregar prejuízos maiores, nocivos à saúde mental dos indivíduos idosos e, da população em geral, o que pode levar a um quadro psicopatológico. Observou-se que as pessoas idosas foram mais propensas a exacerbar sintomas ansiosos quando comparados ao restante da população. Entender as pessoas idosas nesse momento pandêmico pode nos ajudar a minimizar os efeitos deletérios e as consequências desse evento traumático tanto no bem-estar quanto na qualidade de vida desse grupo etário.<sup>16</sup>

O fato da pessoa idosa estar com mais dificuldade resolutiva dos problemas diários acarreta manifestações ansiosas e depressivas, o que pode ser evidenciado por reações de estresse. A perda ou a diminuição do controle que envolve essas circunstâncias é recorrente, haja vista que em muitos casos o contexto impossibilita que a pessoa idosa saiba prever o tempo em que a crise será solucionada.<sup>17</sup> Sentimentos de incertezas, assim como os limites impostos pelas medidas preventivas de isolamento social, presença iminente de alterações abruptas nos planos futuros, além da falta de contato com o ambiente social e familiar do indivíduo, se tornam gatilhos constantes para desencadear os sintomas de ansiedade e de quadros depressivos.<sup>17</sup>

Observou-se que, além do medo constante da pessoa idosa contrair o coronavírus, a ansiedade também pode estar relacionada com a incerteza quanto a duração do isolamento social, uma vez que as cronicidades das patologias não tratadas de forma completa, devido às novas diretrizes hospitalares durante a pandemia, podem somatizar quadros negativos na qualidade de vida e impactar os sintomas emocionais em relação à doença velada.<sup>18</sup>

Dessa maneira, o novo contexto pandêmico exigiu novas medidas de controle e prevenção dessa doença até então não aplicadas em dimensões vistas nas últimas décadas para uma outra doença. Tal fato impacta significativamente na saúde psíquica da população, principalmente acerca da ansiedade. Visto isso, esse sofrimento pode causar mudanças do sono e exercer efeitos, comprovadamente, deletérios no cotidiano, na qualidade de vida e de saúde das pessoas idosas.<sup>12</sup>

Frequentemente o sentimento de ansiedade, frustração, vontade de realizar desejos estão relacionados com a qualidade do sono. Após um estudo desenvolvido em municípios brasileiros, a presença de transtornos mentais foi associada ao aumento de 61% na prevalência de má qualidade do sono.<sup>12</sup>

## Considerações Finais

O presente estudo apresentou uma convergência em relação à maioria dos trabalhos existentes na literatura sobre o tema. Com base nos resultados obtidos neste estudo é possível compreender que a ansiedade repercute negativamente na vida dessas pessoas. E o enfrentamento a COVID-19 será determinado por diversos fatores, dentre eles: autoconhecimento e resiliência.

Buscou-se neste estudo trazer à baila uma temática de grande importância quanto a saúde mental da pessoa idosa. O enfrentamento diário perante a evolução, disseminação e a falta de informação sobre o verdadeiro impacto e a real magnitude da COVID-19 desencadeou inúmeras preocupações e limitações referente a vida da população em questão.

Ao analisar os efeitos da ansiedade na pandemia da COVID-19 esse estudo traz compreensões sobre o fenômeno atual no qual as pessoas idosas estão inseridas. As recomendações de manter-se o distanciamento social fez surgir limitações no relacionamento intrapessoal, suscitando intensificação de significados negativos referentes às questões de saúde mental dessa população.

Diante dos desafios impostos pela COVID-19, às pessoas idosas ficaram imersas em um contexto de dúvidas e incertezas que gerou um significado de medo, frustrações, preocupações e fragilidade emocional, deixando essa população mais propensa a desencadear psicopatologias diversas. Outrossim, as condições de vulnerabilidade social, moral e relacional intensificaram esses problemas.

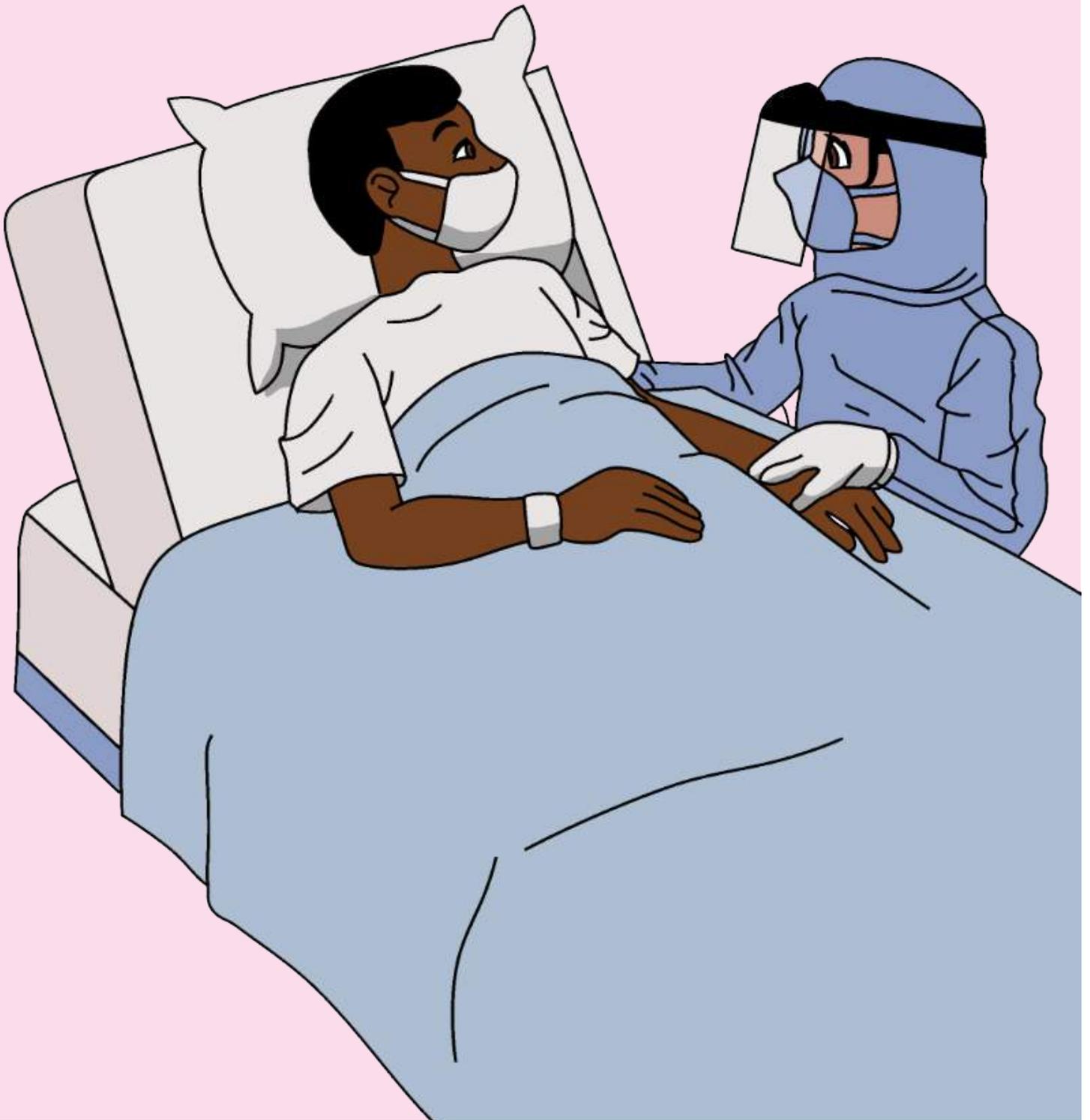
Por conseguinte, as pessoas idosas que participaram desta pesquisa tiveram a oportunidade de relatar seus significados, aqui entendido como Representação Social.

Entende-se que a ansiedade desenvolvida neste panorama atual é tão complexa e plural. Com a realização desse estudo constatou-se que algumas pessoas idosas intensificaram significados negativos. Desta forma, faz-se necessário um cuidado voltado às condições de saúde e promoção de mecanismos facilitadores para que essas pessoas maximizem o enfrentamento diante da atual adversidade.

## Referências

1. Ministério da Saúde [Internet]. Brasília (DF): Biblioteca Virtual em Saúde; 2011 [citado 2021 ago. 31]. Ansiedade; [cerca de 1 tela]. Disponível em: <https://bvsmis.saude.gov.br/ansiedade/>
2. Mercês CAMF, Souto JSS, Souza PA, Chagas MC, Weiss CBAB, Benevides AB, et al. Análise simultânea dos conceitos de ansiedade e medo: contribuições para os diagnósticos de enfermagem. Esc Anna Nery. 2021;25(2):e20200189. doi: <https://doi.org/10.1590/2177-9465-EAN-2020-0189>
3. Oliveira KMA, Marques TC, Silva CDA. Cuidados de enfermagem frente ao transtorno de ansiedade. Rev Hígia [Internet]. 2020 [citado 2021 jul. 26];5(31):397-412. Disponível em: <http://www.fasb.edu.br/revista/index.php/higia/article/view/612>
4. Ministério da Saúde [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2020 [citado 2021 ago. 30]. Painel de casos de doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19) no Brasil; [cerca de 2 telas]. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>
5. Confederação Nacional de Dirigentes Lojistas [Internet]. Brasília (DF: CNDL; 2018 [citado 2021 ago. 30]. 43% dos idosos são os principais responsáveis pelo sustento da casas; [cerca de 2 telas]. Disponível em: <https://site.cndl.org.br/43-dos-idosos-sao-os-principais-responsaveis-pelo-sustento-da-casa-revela-pesquisa-da-cndlspc-brasil/>
6. Centro de Políticas Sociais [Internet]. Rio de Janeiro: FGV Social; 2020 [citado 2021 ago. 31]. Onde estão os idosos? Conhecimento contra o COVID-19; [cerca de 1 tela]. Disponível em: <https://cps.fgv.br/covidage>
7. Nascimento Junior FE; Tatmatsu DIB, Freitas RGT. Ansiedade em idosos em tempos de isolamento social no Brasil (COVID-19). Rev Bras Anal Comport. 2020;16(1):50-6. doi: <http://dx.doi.org/10.18542/rebac.v16i1.9097>
8. Sampieri RH, Collado CF, Lucio MDPB. Metodologia de pesquisa. Penso. Porto Alegre; 2013.
9. Monteiro I. Antropologia: uma nova concepção. Vozes. Petrópolis; 2007.
10. Lefevre F, Lefevre AMC. Depoimentos e discursos: uma proposta de análise em pesquisa social. Liberlivro. Brasília (DF); 2005.
11. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. Porto Alegre: Artmed; 2014.
12. Barros MBA, Lima MG, Malta DC, Szwarcwald CL, Azevedo RCS, Romero D, et al. Relato de tristeza/depressão, nervosismo/ansiedade e problemas de sono na população adulta brasileira durante a pandemia de COVID-19. Epidemiol Serv Saúde. 2020;29(4):e2020427. doi: <https://doi.org/10.1590/S1679-49742020000400018>

13. Maia BR, Dias PC. Ansiedade, depressão e estresse em estudantes universitários: o impacto da COVID-19. *Estud Psicol.* 2020;37:e200067. doi: <https://doi.org/10.1590/1982-0275202037e200067>
14. Schmidt B, Crepaldi MA, Bolze DAS, Neiva-Silva L, Demenech LM. Saúde mental e intervenções psicológicas diante da pandemia do novo Coronavírus (COVID-19). *Estud Psicol.* 2020;37:e200063. doi: <https://doi.org/10.1590/1982-0275202037e200063>
15. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, Wessely S, Greenberg N, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet.* 2020;395(10227):912-920. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30460-8)
16. Whitehead BR. COVID-19 as a stressor: pandemic expectations, perceived stress, and negative affect in older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2021;76(2):e59-e64. doi: [10.1093/geronb/gbaa153](https://doi.org/10.1093/geronb/gbaa153)
17. Pereira M, Oliveira LC, Costa CFY, Bezerra CMO, Pereira MD, Santos CKA, et al. A pandemia de COVID-19, o isolamento social, consequências na saúde mental e estratégias de enfrentamento: uma revisão integrativa. *Rev Res Soc Dev* [Preprint]. 2020 [citado 2021 jul. 20]: 29. Disponível em: <https://preprints.scielo.org/index.php/scielo/preprint/download/493/version/503/625/640>
18. Ishikawa RZ. I may never see the ocean again: loss and grief among older adults during the Covid-19 pandemic. *Psychol Trauma.* 2020; 12(Suppl 1):S85-6. doi: [10.1037/tra0000695](https://doi.org/10.1037/tra0000695)



# Cuidados Paliativos na Pandemia

# Cuidados Paliativos na Pandemia

Maria das Graças Mota Cruz de Assis Figueiredo

## Introdução

Ao longo da história, situações de emergências nacionais e internacionais como guerras, desastres naturais e pandemias sempre provocaram o colapso dos sistemas de saúde, isolamento social, morte e sofrimento humano.

A emergência da infecção causada pelo novo vírus denominado *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)*, causador da *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*, obrigou a Organização Mundial de Saúde (OMS) em 11 de março de 2020 a considerá-la uma pandemia.<sup>1</sup> O primeiro caso no Brasil foi relatado em 25 de fevereiro de 2020, tempo considerável depois da detecção do vírus em Wuhan, na China, em 01 de dezembro de 2019.<sup>2</sup>

A condição causada pelo novo Coronavírus manifesta-se de diferentes formas nos indivíduos acometidos, e isso se deve ao fato de o estadiamento da doença variar de leve a grave. Acredita-se que a maior gravidade esteja relacionada à idade avançada e à presença de comorbidades prévias. Cerca de 80% dos sujeitos infectados pelo novo Coronavírus apresentam doença leve, 14% desenvolvem a forma grave, sendo que 5% evoluem para estado crítico.<sup>3,4</sup>

O tempo médio de evolução da doença, desde a infecção até a morte é de 21 dias, sendo que a metade dos óbitos ocorre em 10 dias. Os sintomas mais frequentes na fase aguda são relacionados ao desconforto respiratório e à baixa saturação de oxigênio ( $O_2$ ) no organismo.<sup>3</sup>

Ao desconforto físico se somam o afastamento da família, a internação em UTI (Unidade de Terapia Intensiva), a intubação, todas condutas frequentes nessa fase. O sofrimento a que são submetidos os doentes é intenso, e em curtíssimo tempo.

A esse sofrimento dos pacientes se agrega o dos profissionais, sujeitos ao estresse causado pelos horários estendidos de trabalho, ao contato íntimo e frequente com a dor e a morte, às decisões muitas vezes desumanas que devem ser tomadas.

O luto das famílias pela perda de seus membros não pode ser vivido de forma a trazer conforto e contribuir para com a resignação, por conta das normas rígidas de segurança que precisam ser adotadas. Assim, então, só piora o quadro de sofrimento emocional, social e espiritual que acompanha a doença.<sup>5</sup>

Nunca antes a necessidade dos Cuidados Paliativos (CP) como parte integrante dos cuidados à saúde mostrou-se de forma tão evidente, como durante essa pandemia. Não se pode esquecer que as sequelas a longo prazo começam a se mostrar a partir de agora, e todas elas exigem também a presença dos Cuidados Paliativos.

O Cuidado Paliativo, abordagem em saúde que se volta à preservação da qualidade de vida (envolvendo os aspectos físicos, emocionais, sociais e espirituais) de um doente cuja sobrevivência esteja ameaçada, bem como a das pessoas próximas e a ele relacionadas, deveriam sempre integrar o tratamento, desde o diagnóstico.<sup>6,7</sup>

Na verdade, os Cuidados Paliativos devem ser considerados um direito humano básico e componente essencial de cuidados abrangentes e integrados ao longo da vida, inclusive no fim da vida e no acompanhamento do luto. Idealmente, devem ser praticados por todos os prestadores de cuidados de saúde, compondo equipes multiprofissionais, e iniciados o mais precocemente possível, concomitante ao tratamento modificador da doença.<sup>8</sup>

## Os Cuidados Paliativos no Cenário Mundial

Embora no mundo todo já se tenha consolidado o conceito de que os CP constituem ação ética fundamental no acompanhamento de qualquer cuidado à saúde, o seu desenvolvimento permanece irregular.

Estima-se que quase metade das pessoas que morrem a cada ano poderiam se beneficiar de Cuidados Paliativos por encontrar grave sofrimento relacionado à saúde e/ou ao momento da morte. Cerca de 80% dessas pessoas vivem em países de média e baixa renda.<sup>9</sup>

Pesquisas analisaram o desenvolvimento global dos Cuidados Paliativos a partir da avaliação de cada país por indicadores relacionados à prestação e distribuição dos serviços de Cuidados Paliativos; da existência de provisão legal, fontes de financiamento e estratégia ou plano nacional de Cuidados Paliativos; da disponibilidade de morfina e outros opióides e seu consumo *per capita*; de programas de treinamento profissional para Cuidados Paliativos e pré-qualificações para médicos e enfermeiros, e da existência de associações, diretrizes, periódicos e/ou colaborações em Cuidados Paliativos.<sup>10</sup>

As análises realizadas em 2006, 2011 e 2017 apontaram elevação do nível de desenvolvimento de Cuidados Paliativos em vários países ao longo do tempo. Entretanto, em 2017, apenas 30 dos 198 países analisados (15%) apresentavam-se no mais alto nível de desenvolvimento de Cuidados Paliativos – serviços de CP em estágio avançado de integração aos principais serviços de saúde – representando 14% da população mundial e concentrados nos países europeus. Em outros 21 países (11%), majoritariamente pertencentes ao hemisfério norte, aproximadamente 28% deles apresentaram altos níveis de desenvolvimento de Cuidados Paliativos, mas não em relação a todos os indicadores, recebendo a classificação “integração preliminar dos Cuidados Paliativos à oferta convencional”. O Brasil, por sua vez, apesar de esboçar avanços, em 2017 apresentou-se ainda classificado como tendo algumas ações isoladas em CP, sem integração entre elas e muito aquém da demanda.<sup>10</sup>

## Os Cuidados Paliativos no Cenário Brasileiro

Em outubro de 2018 foi publicada no Brasil a Resolução n. 41 da Comissão Intergestores Tripartite, que dispõe sobre as diretrizes para organização dos Cuidados Paliativos como parte dos Cuidados Continuados Integrados no Sistema Único de Saúde (SUS). Essa resolução materializa e dá institucionalidade à luta histórica pelo desenvolvimento dos Cuidados Paliativos no Brasil e sua inserção no SUS. A partir dela fica acordada, nas três esferas de governo, a integração dos Cuidados Paliativos na Rede de Atenção à Saúde e sua coordenação pela Atenção Primária, com retaguarda nos demais níveis assistenciais. É também enfatizada a necessária inclusão de conteúdos de Cuidados Paliativos no ensino de graduação e pós-graduação em saúde, bem como a oferta de educação permanente para os trabalhadores da saúde no SUS e disseminação de informação na sociedade.<sup>11</sup>

Apesar da recente conquista, os desafios para a real implementação e disseminação dos Cuidados Paliativos no Brasil, sobretudo no SUS, são inúmeros.

Existe uma grave lacuna nas instituições de ensino e pesquisa do país no que se refere à incorporação dos Cuidados Paliativos no currículo básico dos cursos de graduação e pós-graduação, além de um desenvolvimento precário de pesquisas em relação a outras áreas da saúde. Isso se reflete na insuficiente formação de trabalhadores da saúde no SUS, e na escassez de profissionais qualificados em Cuidados Paliativos na Rede de Atenção à Saúde.

Além do mais ainda é forte na sociedade, nos serviços de saúde e no imaginário dos trabalhadores da saúde, a associação da oferta dos CP apenas a pacientes em processo de fim de vida.<sup>12</sup> Estes fatores colocam o Brasil em posição ainda muito aquém das necessidades mínimas da população.

## **Os Cuidados Paliativos Durante a Pandemia de COVID-19 no Brasil**

Nosso país ainda continua sendo o segundo no mundo em número de mortes pelo COVID-19, atrás apenas dos EUA. Chama atenção o fato de que o terceiro país em mortes, a Índia, com cerca de 1 400 000 000 habitantes, tem até hoje pouco mais de 430 mil mortos, enquanto o Brasil, com população muito menor (213 000 000 habitantes), viu morrerem cerca de 570 mil dos seus cidadãos (até agosto de 2021).

Estes indivíduos morreram isolados das suas famílias, frequentemente sem nenhum tipo de comunicação durante a internação ou mesmo despedida na proximidade da morte. Ao mesmo tempo, eram negadas à família a possibilidade do velório e das homenagens que se prestam ao morto, o que sabidamente impacta na qualidade da vivência do luto, que tende a ser complicado.

Em toda e qualquer crise humanitária, é compreensível que, na precariedade que atinge o sistema de saúde em todos os seus níveis, a prioridade seja salvar vidas a qualquer custo, mesmo que se considere que o tratamento curativo e os Cuidados Paliativos sejam complementares e indissociáveis.<sup>7</sup>

Em diversos países e igualmente no Brasil, desenvolveram-se, frente à pandemia e aos poucos recursos de saúde, critérios e protocolos de escolha de doentes elegíveis ou não para tratamentos intensivos, baseados em níveis de possibilidade maior ou menor de sobrevivência. Isto causa um desgaste emocional imenso nos profissionais a quem esta tarefa é delegada e se constitui em deterioração dos critérios de pessoalidade e universalidade inerentes aos CP. Embora muitas vezes necessária, esta ação é cruel e eticamente condenável.

Em situações de crise e emergência, é necessário maior esclarecimento do princípio dos Cuidados Paliativos relativo à consideração da morte “como um processo natural”. A urgência das condutas deixa imprecisas, no mais das vezes, a possibilidade dessa exigência por parte do profissional. Nem sempre, no calor da batalha, se pode definir com precisão o que é ou não “futilidade terapêutica” e a margem delicada entre o natural e o fútil. Esta tarefa é destinada, no mais das vezes, ao médico frequentemente sem formação e respaldo dos Cuidados Paliativos, e sem ouvir, muitas vezes, o doente e a família.<sup>7</sup>

## **Desafios Futuros Impostos aos CP pelas Sequelas da Pandemia**

Sabemos pouco, ainda, das consequências a longo prazo da pandemia, mas já sabemos que elas existem e continuarão existindo a médio e longo prazos.

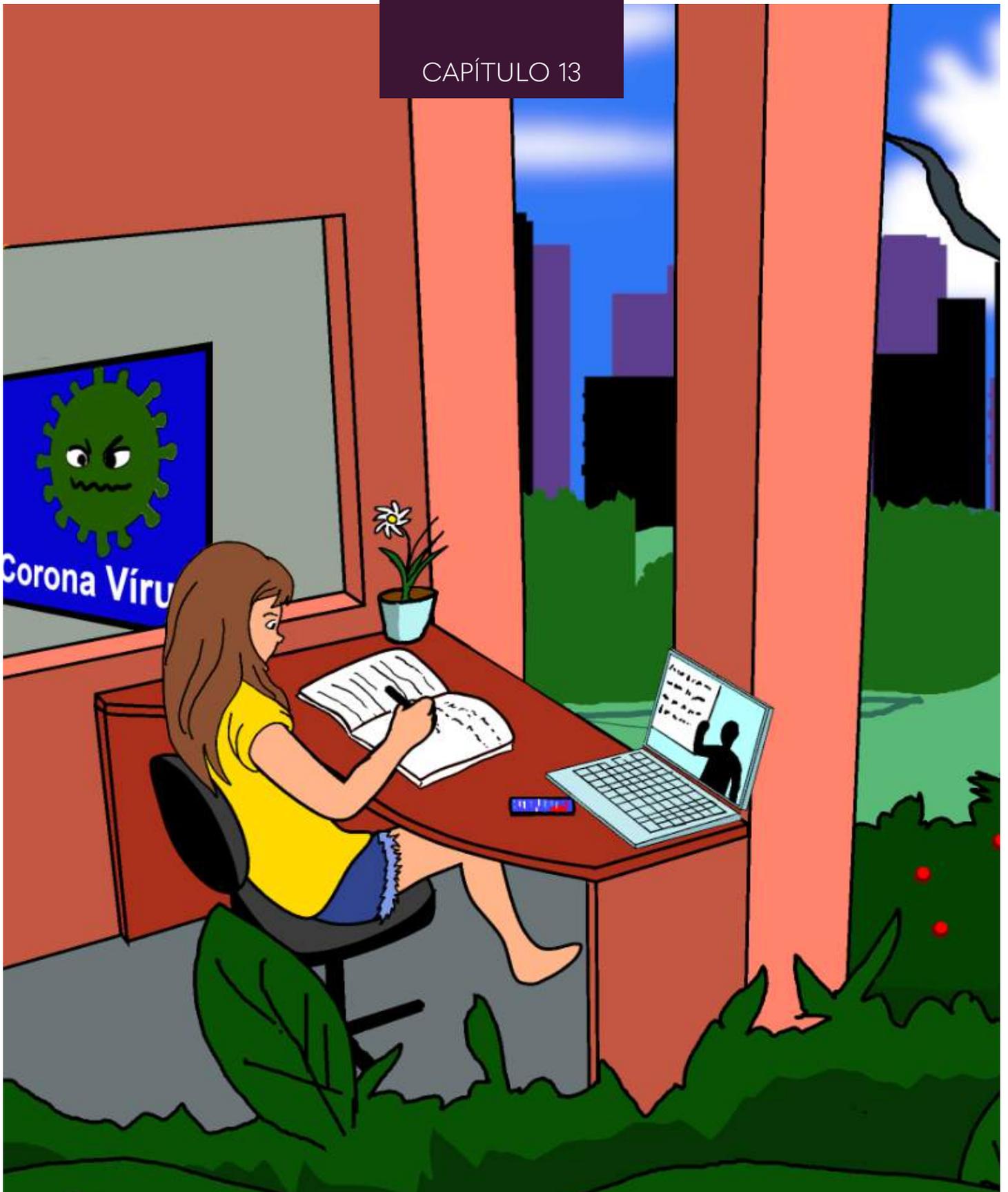
É imperativo, então, que as ações de educação em CP sejam rápida e intensamente incrementadas, não para formar mais e mais especialistas, mas profissionais com noções sólidas de CP, que recorrerão aos especialistas apenas quando necessário. Uma equipe consultora de paliativistas experientes pode dar suporte adequado a toda um conjunto de profissionais diversos da rede pública de cuidados.

A formação em CP adequada de voluntários entre os membros da comunidade torna-se imprescindível, se quisermos responder minimamente às necessidades que se anunciam no futuro, em países pobres como o Brasil.

Nunca, como hoje, nossas escolhas políticas foram tão importantes: é fundamental que o Poder Público compreenda a urgência de ações que determinarão melhor e mais abrangente qualidade no cuidado em saúde prestado à população. A dor pelas perdas jamais será esquecida, mas precisamos, como nação, aprender um dia a superá-la.<sup>12</sup>

## Referências

1. Singhal T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr.* 2020;87(4):281-6. doi: <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03263-6>.
2. Ministério da Saúde (BR). Painel Coronavírus [Internet]. Versão v2.0. Brasília, DF: Ministério da Saúde; [2020] [atualizado 2020 set 14; acesso 2021 ago 14]. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br>.
3. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: a review. *Clin Immunol.* 2020;215:108427. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108427>
4. Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, et al. World Health Organization declares global emergency: a review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg.* 2020;76:71-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2020.02.034> [published correction appears in *Int J Surg.* 2020 May;77:217]
5. Waldman E, Glass M, editors. A field manual for palliative care in humanitarian crises [Internet]. Oxônia, UK: Oxford University Press; 2019 [cited 2020 June 06]. Available from: <https://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780190066529.001.0001/med9780190066529-chapter-2>
6. Powell RA, Schwartz L, Nouvet E, et al. Palliative care in humanitarian crises: always something to offer. *Lancet.* 2017;389(10078):1498-9. doi: [https://doi.org/10.03.248/S0140-6736\(17\)30978-9](https://doi.org/10.03.248/S0140-6736(17)30978-9)
7. World Health Organization. Integrating palliative care and symptom relief into responses to humanitarian emergencies and crises: a WHO guide [Internet]. Geneva: WHO; 2018 [cited 2020 June 14]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274565>
8. Gómez-Batiste X, Connor S. Building integrated palliative care programs and services. London: Worldwide Hospice Palliative Care Alliance; 2017.
9. Knaul FM, Farmer PE, Krakauer EL, De Lima L, Bhadelia A, Jiang Kwete X, et al. Alleviating the access abyss in palliative care and pain relief—an imperative of universal health coverage: the Lancet Commission report. *Lancet.* 2018; 391(10128):1391-454.
10. Clark D, Baur N, Clelland D, Garralda E, López-Fidalgo J, Connor S, et al. Mapping levels of palliative care development in 198 countries: the situation in 2017. *J Pain Symptom Manage.* 2020; 59(4):794-807.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Intergestores Tripartite. Resolução nº 41, de 31 de Outubro de 2018. Dispõe sobre as diretrizes para a organização dos cuidados paliativos, à luz dos cuidados continuados integrados, no âmbito Sistema Único de Saúde (SUS). *Diário Oficial da União.* 23 Nov 2018; sec. 1, p. 276.
12. Tritany EF, Filho BABS, Mendonça PEX. Fortalecer os Cuidados Paliativos durante a pandemia de Covid-19. *Interface (Botucatu).* 2021; 25(Supl. 1): e200397.



# Desafios e Inovações na Educação Durante a Pandemia da COVID-19

# Desafios e Inovações na Educação Durante a Pandemia da COVID-19

José Marcos dos Reis

Em março de 2020, enquanto o novo Coronavírus se transformava em uma pandemia global, instituições de ensino em todo o mundo tomaram a difícil decisão de fechar suas portas e forçando uma mudança abrupta e quase universal para o ensino à distância, que se mostrou perturbadora e desafiadora para professores, alunos e pais.<sup>1</sup>

Em 28 de abril de 2020, o Conselho Nacional de Educação (CNE) aprovou as Diretrizes para orientar escolas da Educação Básica e Instituições de Ensino Superior durante a pandemia (Brasil, 2020b). Estados e municípios buscaram alternativas para minimizar a necessidade de reposição presencial de dias letivos, a fim de manter um fluxo de atividades escolares aos estudantes, enquanto perdurasse a situação de emergência. Também, autorizaram os sistemas de ensino a computar atividades não presenciais para cumprimento de carga horária, elencando uma série de atividades não presenciais que poderiam ser utilizadas durante a situação pandêmica. O que a princípio parecia uma precaução temporária de emergência, rapidamente deu lugar a um novo normal, à medida que os alunos eram forçados a terminar o ano letivo remotamente.<sup>2</sup>

As novas limitações da presença física aceleraram o desenvolvimento de um ambiente de aprendizagem on-line, que compreende tanto a educação a distância assíncrona quanto a síncrona, e a introdução de novas formas de avaliação dos alunos.<sup>3</sup> Na busca por soluções eficientes, várias instituições procuraram reestruturar o ensino médico, adaptando as disciplinas presenciais em postos de saúde, enfermarias e ambulatórios, à necessidade de migração ao on-line.<sup>3</sup> Muitas instituições tiveram que adaptar, desde planejamento, atividades, avaliações e calendário escolar à nova realidade. Neste contexto, tanto dirigentes quanto professores, procuram soluções alternativas para lidar com os problemas e dificuldades causados pela pandemia.<sup>4,5</sup>

Atendendo a regulamentação do Ministério da Educação, que permitiu manutenção de aulas remotas, as instituições de ensino particulares realizaram altos investimentos na migração do modelo de ensino para a modalidade a distância.<sup>5</sup> As instituições públicas, por sua vez, interromperam majoritariamente suas atividades, e seus professores se viram impossibilitados de continuar as suas atuações. Mesmo no curso de Medicina, normalmente com corpo discente mais favorecido economicamente, estudos demonstram falta de acesso à internet em casa e ambientes não propícios ao melhor desempenho discente.<sup>6</sup> Diante deste quadro, algumas instituições procuraram sanar essas desigualdades com estratégias diversas como a oferta de chips, o empréstimo de notebooks para os estudantes com maiores dificuldades e a liberação de locais em seus *campi* com hora marcada.<sup>5</sup>

Num cenário de insegurança, surge a necessidade de adaptações rápidas. A invasão da casa pelo trabalho, a ansiedade frente às condições sanitárias e econômicas no cenário pandêmico causaram em todos um estado de exaustão. A perda da interação pessoal é um dos aspectos mais difíceis do aprendizado à distância, tanto para alunos quanto para professores.<sup>5</sup>

Nesse novo cenário para alunos e professores, as demandas aumentaram muito mais do que o habitual, o que ocasionou a sobrecarga pelo maior esforço e dedicação. Mas, apesar das dificuldades, docentes e alunos, se adaptaram à situação do distanciamento social. Novas abordagens nas aulas presenciais surgiram e diferentes meios e recursos foram aplicados nas aulas on-line.<sup>7</sup>

Esta crise prolongada acarretou sérias implicações na vida dos estudantes de medicina, incluindo seu bem-estar psicológico e o impacto em suas trajetórias acadêmicas. A nova realidade, em muitas ocasiões, desencadeou a “atuação” de estudantes de medicina como profissionais de saúde de primeira linha, o que foi percebido por muitos deles como uma aprendizagem positiva e uma experiência de contribuição, e levou a uma variedade de respostas por parte dos profissionais de saúde.<sup>5</sup>

Diversas ferramentas e metodologias surgiram como desafios e descobertas. A necessidade de se reinventar, de ressignificar práticas e o incentivo à criatividade foram reforçados no cotidiano educacional, em tempos de pandemia.<sup>8</sup> Para viabilizar e adequar uma metodologia híbrida, foram aplicadas estratégias de capacitação docente, para oferecer uma parte da carga horária na modalidade de Ensino Remoto Emergencial. Também foi necessário oferecer apoio e acolhimento aos estudantes.<sup>8</sup>

A situação emergente validou a necessidade de flexibilização e adaptações no processo educacional. Nessa perspectiva, a clareza e o foco em relação ao que é essencial se fez importante na reestruturação do currículo, o qual precisa ser repensado, refletido, considerando o presente e o futuro.<sup>8</sup> Apesar dos avanços e mudanças de paradigmas educacionais, ainda existe entre os alunos, uma dependência da sala de aula e do apoio docente.<sup>8</sup>

O ensino de matérias básicas, com foco teórico, se adaptou ao modo on-line, diferente das diversas habilidades próprias do fazer clínico, que não são conseguidas na modalidade virtual. Isto aconteceu no internato ou na residência médica, que demanda presença tanto do profissional tutor, como do paciente, para além da educação médica em si. A dinâmica do aprendizado é totalmente diferente. A necessidade do aluno não é o apenas conteúdo. O que ele precisa é praticar e refletir sobre o conteúdo existente.<sup>1</sup>

As restrições sanitárias impostas pela pandemia comprometeram drasticamente a estratégia que fundamenta as atividades de internato e residência médica, que é o aprender-fazendo.<sup>5</sup> O impacto da pandemia na educação médica tem despertado a atenção dos comitês médicos regionais. Na avaliação de Tarcizo Afonso Nunes, coordenador da Comissão de Integração de Escolas Médicas e

Residências Médicas do CRM-MG, a utilização da estratégia de educação médica de modo remoto tem trazido benefícios inegáveis e promissores, mas deve ser avaliada. “Os alunos devem dominar habilidades nas áreas de humanidades e ética para saber lidar com as pessoas que adoecem, quando se tornam frágeis e vulneráveis. Isso só pode ser alcançado por meio da interação entre pacientes, alunos e professores”, observou.<sup>5</sup> “Como será o treinamento de especialistas no programa de residência de três anos?” Perguntou o conselheiro. “Nas especialidades clínicas, o ensino a distância pode resolver parcialmente o problema, mas como será nas especialidades cirúrgicas, quando o residente participa e aprende o procedimento sob orientação do instrutor?”<sup>5</sup>

Várias instituições, ainda em 2020, retornaram às atividades presenciais e os alunos foram capacitados para enfrentar o momento da pandemia. Cursos sobre COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*) e paramentação, distribuição de equipamentos de proteção individuais (EPIs), de acordo com a necessidade de acadêmicos e docentes, foram algumas das ações implementadas.<sup>5</sup>

Dentre as plataformas para ambiente virtual de aprendizagem, utilizaram-se Microsoft Teams, Canvas, Google Meet, Edmodo, Moodle e Blackboard. E para as

videoconferências, destacaram-se Zoom, Skype para empresas, WebEx e Adobe Connect. Também o WhatsApp foi empregado como espaço para interação entre estudantes e corpo docente, especialmente para resolução de dúvidas e marcação de horários síncronos para supervisão e suporte educacional-pedagógico.<sup>9</sup>

Como estratégias pedagógicas para as atividades virtuais, destacam-se os seguintes procedimentos: pré-gravação das aulas; uso de chat assíncrono; o emprego de mapa mental do exame; discussão de casos clínicos; fóruns de discussão assíncronos; um simpósio que facilita as interações sociais e a presença do professor convidado; portfólio de aprendizado para registro dos objetivos pessoais e domínio organizacional.<sup>9</sup>

Em certas situações foi possível atender pacientes por meio da captura de vídeo e transmissão segura durante atendimento com pacientes em um ambiente de telessaúde. Os alunos acompanhavam a consulta mediada pelo preceptor em ambientes autênticos de atendimento.<sup>9</sup>

Esta crise global de saúde está transformando drasticamente a educação médica. Porém, ainda faltam dados para avaliar com segurança o tamanho desta mudança. Apesar das vantagens, há a necessidade de se discuta acerca da qualidade do ensino remoto e à distância. O uso das chamadas metodologias ativas, tão propagadas e utilizadas atualmente, merece adaptações e evidências de eficácia neste novo modelo, quanto ao alcance dos objetivos da disciplina/curso, a interação dos estudantes e o feedback do professor.<sup>10</sup>

A avaliação dentro desse modelo é outro entrave que precisa ser mais bem discutido, já que tradicionalmente se privilegiam a memorização e as provas com enfoque conteudista. Além disso, por causa da pandemia, as avaliações passaram para as plataformas on-line, o que resultou em mudança de abordagem. Várias estratégias de avaliações on-line foram encontradas, incluindo avaliação oral por meio de videoconferência com os alunos, apresentações orais, avaliações assíncronas com consulta à bibliografia, gravações em vídeo de apresentações sobre caso clínico, exercícios de medicina baseada em evidências ao avaliar tratamentos, exames com consulta e perguntas aleatorizadas no ambiente virtual de aprendizagem com tempo determinado para conclusão.<sup>10</sup>

As lições e observações trazidas pela pandemia de COVID-19 destacam a necessidade de reformulação e adaptação de atividades mediadas por TIC (Tecnologias de Informação e Comunicação), para atender as demandas de atividades presenciais dos estudantes, em ambientes clínico-laboratoriais.<sup>1</sup>Percebe-

se que a realidade vivenciada provocou importantes reflexões e possíveis ações relacionadas ao desenvolvimento do ensino médico. Diversas estratégias foram e podem continuar a ser empregadas para dar continuidade das atividades pedagógicas.

Plataformas de teleconsulta, podem ser utilizadas como possibilidades de aprendizagem, visando minimizar os prejuízos oriundos do distanciamento social. O preceptor realiza o atendimento presencial com os pacientes e transmite e interage com os alunos de forma remota. As atividades teóricas, exercícios e simulações clínicas podem ser feitas pela mediação de tecnologia on-line. Porém, algumas atividades práticas são insubstituíveis, tanto pelo aspecto prático e de contato, quanto pela questão do desenvolvimento de habilidades e competências aos futuros profissionais médicos.

## Referências

1. Moretti-Pires RO, Campos DA, Tesser Junior ZC, et al. Pedagogical strategies in medical education to the challenges of Covid-19: scoping review. *Revista Brasileira de Educação Médica* [online]. 2021, v. 45, n. 01 [Accessed 30 August 2021] , e025. Available from: <<https://doi.org/10.1590/1981-5271v45.1-20200350>.ING <https://doi.org/10.1590/1981-5271v45.1-20200350>>. Epub 03 Feb 2021. ISSN 1981-5271. <https://doi.org/10.1590/1981-5271v45.1-20200350>.ING.
2. Cipriani, FM, Moreira, Antônio FB, Carius, AC. Atuação Docente na Educação Básica em Tempo de Pandemia. *Educação & Realidade* [online]. 2021, v. 46, n. 2 [Acessado 30 Agosto 2021] , e105199. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/2175-6236105199>>. Epub 09 Jun 2021. ISSN 2175-6236. <https://doi.org/10.1590/2175-6236105199>.
3. Moszkowicz D, Duboc H, Dubertret C, et al. Daily medical education for confined students during coronavirus disease 2019 pandemic: a simple videoconference solution. *Clin Anat.* 2020;33(6):927-8. doi: 10.1002/ca.23601. » <https://doi.org/10.1002/ca.23601>
4. Papapanou M, Routsis E, Tsamakidis K, et al. Medical education challenges and innovations during COVID-19 pandemic *Postgraduate Medical Journal* Published Online First: 29 March 2021. doi: 10.1136/postgradmedj-2021-140032
5. JORNAL DO CRM-MG. [homepage na internet]. Pandemia Impacta Formação Médica nos Internatos e nas Residências.[acesso em 20 ago 2021]. Disponível em: <http://www.flip3d.com.br/pub/crmmg/?numero=73&code=1628266731257#page/1>
6. Mathieson G, Sutthakorn R, Thomas O. Could the future of medical school examinations be open-book – a medical student’s perspective? *Med Educ Online.* 2020;25(1):1787308.

7. Roskvist R, Eggleton K, Goodyear-Smith F. Provision of e-learning programmes to replace undergraduate medical students' clinical general practice attachments during Covid-19 stand-down. *Educ Prim Care*. 2020:1-8.
8. Quintanilha, LF, Avena KM, Magalhães, LBNC, et al. Impacto da pandemia do SARS-COV-2 na educação médica: migração "compulsória" para o modelo remoto, uma visão preliminar de gestores da educação médica. *Revista Internacional de Educação e Saúde*, v. 5, p. 1-7, 2021.
9. Santos, BM, Cordeiro MEC, Schneider IJC, et al. Educação Médica durante a Pandemia da Covid-19: uma Revisão de Escopo. *Revista Brasileira de Educação Médica* [online]. 2020, v. 44, n. Suppl 01 [Acessado 30 Agosto 2021] , e139. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1981-5271v44.supl.1-20200383>>. Epub 02 Out 2020. ISSN 1981-5271. <https://doi.org/10.1590/1981-5271v44.supl.1-20200383>.



### **Alex Bacadini França**

Bacharel em Comunicação. Mestre e Doutor em Psicologia pela UFSCar. Estágio de doutorado na Faculdade de Psicologia do Porto – Portugal. Pós-doutorado em andamento pela Universidade Federal de São Carlos. Atua em análise quantitativa de dados em saúde e Psicometria.



### **Bruna Caldas**

Graduada em Ciências Biológicas pelo Instituto Federal do Norte de Minas Gerais em 2019, onde atuou na área de Genética, sendo bolsista PIBIC no IFNMG trabalhando com fatores mutagênicos relacionado ao álcool e fumo e outro com o uso de aparelho ortodôntico. E outro projeto que associa a sensibilidade ao sabor amargo da feniltiocarbamida (PTC) com hábitos alimentares. Atualmente está matriculada no Mestrado em Alimentos e Saúde pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) atuando na área de metabolismo, dieta, síndrome metabólica e alimentos funcionais.



### **Carlos Eduardo Kersul de Souza**

Graduado em Medicina da Faculdade de Ciências Médicas do Vale do Sapucaí (2004). Especialista em Oncologia Clínica pela Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte – FELUMA (2007) Título de Especialista em Cancerologia Clínica pela Sociedade Brasileira de Cancerologia. Responsável Técnico pelo Serviço de Oncologia Clínica do Hospital das Clínicas Samuel Libânio. Oncologista Clínico do Grupo Oncominas.



### **Clarissa Santos de Carvalho Ribeiro**

Professora de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Itajubá - FMIT . Mestre pela Santa Casa SP.



### **Diego Patrick Soares Lopes**

Farmacêutico, graduado pela Faculdade de Saúde Ibituruna (FASI), em 2008. Obteve o título de mestre em Ciências fisiológicas pelo programa de Pós-Graduação em Ciências fisiológicas na Universidade Federal da Bahia (UFBA), em 2017. Atualmente, cursa o doutorado pela Universidade Estadual de Montes Claros no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Desenvolve pesquisas em fisiologia humana, com ênfase em respostas imunológicas em doenças crônicas não transmissíveis e na resposta imune frente a infecções parasitárias.



### **Drauzio Oppenheimer**

Doutorando pela faculdade de Medicina da Universidade do Porto – Portugal. Mestre pela Universidade do Vale do Sapucaí – UNIVAS. Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina de Pouso Alegre. Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia pelo Hospital das Clínicas Samuel Libânio – Pouso Alegre - UNIVAS. Título de Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia – FEBRASGO. Título de Especialista na área de Atuação em Reprodução Assistida pela Associação Médica Brasileira (AMB) e FEBRASGO. Professor do departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Itajubá – FMI/Afya. Professor colaborador do Curso de Pós-graduação em Reprodução Assistida do Instituto de Medicina Reprodutiva de São Paulo. Pós-graduação em: Videohisteroscopia e Uroginecologia pela Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais, Homeopatia pela Universidade de Ribeirão Preto – UNAERP e Reprodução Assistida pela Universidade Paulista – UNIP.



### **Felipe Ferreira de Sousa Nilo**

Graduando em medicina na Faculdade de Medicina de Itajubá - FMI.



### **Gabriela de Souza Fernandes Diogo**

Enfermeira pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), foi acadêmica bolsista do Programa de Saúde da Escola (PSE) da Secretaria Municipal de Saúde da cidade do Rio de Janeiro(SMS-RJ)(2011), Socorrista Civil Voluntária, do Grupo de Resgate Civil Voluntário do Município do Rio de Janeiro(2010), Enfermeira Hospitalar na Santa Casa de Caridade de Dom Pedrito no Estado do Rio Grande do Sul (2013). Atualmente acadêmica do curso de Medicina da Universidade Estadual de Roraima (UERR). Foi membro e presidente da Liga de Saúde da Família e Comunidade (2019-2020); coordenadora de Equipe e Vice-presidente do Projeto MedEduca (2020) da Faculdade Medicina de Itajubá (Fmit). Membro-organizadora do Projeto de Extensão “Lar de Histórias” (2019, até o momento) que atua em parceria com a Prefeitura de Itajubá, produzindo ações educativas por meio de conteúdo digital e atividades para Idosos em Instituições de Longa Permanência.



### **Gabriela Gonzaga**

Acadêmica do 4º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá (2018-2023). Graduada em Engenharia Ambiental pela Universidade Federal de Itajubá (2011-2018). Vice-Presidente da Liga de Dermatologia pela Universidade Anhembi Morumbi (2019). Membro da Liga de Clínica Médica da Universidade Anhembi Morumbi (2019). Membro da Liga Acadêmica de Dermatologia da FMIT (2020-2021).



### **Gerson Hiroshi Yoshinari Júnior**

Engenheiro de Controle e automação pela Universidade Federal de Itajubá (2005). Graduado em Medicina da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (2012). Especialista em Radioterapia pelo Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto - USP. Doutor em Oncologia Clínica, Terapia celular e Células Tronco pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP. Docente da Faculdade de Medicina de Itajubá e Coordenador do Núcleo de Inovação Acadêmica da referida instituição. Radioterapeuta do Grupo Oncominas.



### **Guilherme Luís Nascimento Quintiliano**

Enfermeiro, Pós-Graduado em Docência na Enfermagem, Mestrando no Programa de Pós Graduação em Enfermagem- Universidade Federal de Alfenas. Docente e coordenador do curso de Enfermagem na Universidade Vale do Rio Verde-UninCor.



### **Harley Francisco de Oliveira**

Graduado em Medicina e Ciências Biológicas na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (2002). Especialista em Radioterapia pelo Instituto Nacional do Câncer - INCA (2006). Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP. MBA gestão hospitalar pela FEA-USP (2008). Docente da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto- USP (2008 - 2019). Vice-presidente da Sociedade Brasileira de Radioterapia- SBRT (2017 -2021). Editor chefe fundador - Radioterapia da Brazilian Journal of Oncology-BJO (2016 - 2021). Professor de pós-graduação da Faculdade de Odontologia da USP. Radioterapeuta do CTR- Ribeirão Preto e HMC- FSFX- Ipatinga.



### **Iara Silva Leite de Faria**

Graduada em Odontologia pela UNITAU, especialista em Ortodontia pelo IMOE e graduanda em Medicina pela FMIT. Já atuou como cirurgiã dentista em consultório particular.



### **Jose Marcos dos Reis**

Possui doutorado em MEDICINA pela UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS (2002). Atualmente é professor da FACULDADE DE MEDICINA DE ITAJUBÁ, na qual se graduou em 1987. Aluno na Pós-Graduação (2021) em Neurociências e Comportamento (364 horas), na Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS; Curso de Pós-graduação (2020): A Moderna Educação: metodologias, tendências e foco no aluno, da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - PUCRS. Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em Cirurgia, Técnica Cirúrgica e Cirurgia Experimental e no ensino de Anatomia Humana. Possui aperfeiçoamento em Engenharia Biomédica pelo INATEL - Instituto Nacional de Telecomunicações.



### **José Vitor da Silva**

Enfermeiro pela Faculdade Wenceslau Braz – 1980. Mestre em envelhecimento humano pela Universidad Autónoma Nuevo Leon – México -1997. Doutor em Enfermagem pela Universidade de São Paulo – 2003. Pós-doutorado: Em Religiosidade e espiritualidade – Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. 2008. Pós-doutorado: Em Qualidade de vida da pessoa idosa – Departamento de Psicologia da Universidade São Francisco – Campinas – SP – 2017. Pós-doutorado: Em Capacidade funcional da pessoa idosa – Universidade do Porto - Porto -Portugal-2019. Gerontólogo: pela Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia – Rio de Janeiro – 2015. Professor da Universidade Federal de Alfenas



### **Julia Gusmão Cardoso**

Acadêmica do 5º período da Faculdade de Medicina de Itajubá- FMIT



### **Júlia Oliveira Carvalho dos Santos**

Graduanda em Medicina pela Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIT). Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3322899757695450>



### **Lidinei José Alves**

Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde pela Universidade Vale do Sapucaí (UNIVÁS – 2020). Médico Ginecologista e Obstetra graduado pela Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIT) – 2008. Residência médica pelo Hospital Escola da Faculdade de Medicina de Itajubá em Ginecologia e Obstetrícia – 2012. Pós-graduado em Ultrassonografia pela Escola de Ultrassonografia de Ribeirão Preto (EURP) – 2012. Médico Ginecologista e Obstetra na rede privada, na Prefeitura Municipal de Natércia-MG (concurso público – 2012), Prefeitura Municipal de Heliódora (prestador de serviço desde 2013), Plantonista da Maternidade do Hospital das Clínicas de Itajubá (prestador de serviço desde 2012) e atua como professor adjunto da disciplina de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Itajubá.



### **Luan Gabriel Silva Nascimento**

Graduando em Medicina pela Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIT). Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4856905226085901>



### **Lucas Brites Siqueira**

Acadêmico de medicina na Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIT), MG. Exerce atualmente o cargo de diretor científico da Liga Acadêmica de Farmacologia Clínica da Faculdade de Medicina de Itajubá e é membro da Liga Acadêmica de Cirurgia Geral da Faculdade de Medicina de Itajubá.



### **Lucas Porto Ferreira**

Médico formado na Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIT), residência médica de Neurologia no Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (IAMSPE), coordenador do Programa de Residência Médica de Neurologia do Hospital de Clínicas de Itajubá e Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia.



### **Luciano Magalhães Vitorino**

Enfermeiro. Mestre e Doutor em Ciências pela EPE-Unifesp/SP. Estágio de doutorado sanduíche na Faculty of Nursing /University of Alberta, Canadá. Estágio de pós-doutorado em andamento pela Faculdade de Medicina da UFJF. Professor na Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIT), MG. Tem experiência na área de Pesquisa em Geriatria/Gerontologia, Qualidade de Vida, Saúde Mental e Saúde e Espiritualidade. Researcher



### **Ludmilla Louise Cerqueira Maia Prates**

Engenheira Química, formada pela Faculdade de Ciências e Tecnologia de Montes Claros (FACIT), em 2012 e Bióloga formada na Universidade Estadual de Montes Claros (Unimontes), em 2015. Obteve o título de mestre em Ciências da Saúde em 2017 e está cursando o doutorado, na mesma área de concentração, ambos no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde pela Universidade Estadual de Montes Claros. Desenvolve pesquisas na área de química de produtos naturais, especialmente em fitoquímica (isolamento, purificação e identificação de compostos orgânico e inorgânicos por cromatografia) de espécie nativa do gênero *Erythrina*. Análise de toxicidade e mutagênese animal a substâncias químicas isoladas de produtos naturais.



### **Luiza Serafini Balestrassi**

Médica formada na Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIIt), Neurologista pelo Hospital do Servidor Público Estadual de SP (IAMSPE), Mestre em Ciências da Saúde (Neurologia) e Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia.



### **Márcio José Rosa Requeijo**

Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina de Itajubá (1995). Residência em ginecologia e obstetrícia na PUCCAMP (1996 a 1998). De 2003 a 2009 foi colaborador do departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo no qual atuou como professor para o quarto ano do curso de medicina na disciplina de obstetrícia. Mestrado em obstetrícia pela Faculdade de medicina da universidade de São Paulo – FMUSP (2003). Doutorado em obstetrícia pela Faculdade de medicina da Universidade de São Paulo - FMUSP. (2009). Título de especialista em GO pela FEBRASGO. Título de especialista em ultrassonografia em ginecologia e obstetrícia pelo CBR/AMB/FEBRASGO. Título de especialista em ultrassonografia geral pela AMB / Colégio Brasileiro de Radiologia e diagnóstico por imagem. Título de especialista em medicina fetal pela FEBRASGO/AMB. Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em ginecologia e obstetrícia, atuando principalmente nos seguintes temas: Ultrassonografia geral e Medicina fetal, com ênfase em Defeitos da Face e Defeitos do Tubo Neural. MBA em Gestão de organizações Hospitalares e Sistemas de Saúde pela Fundação Getúlio Vargas - FGV (2009). Ex-professor substituto no departamento de obstetrícia da UFMG em 2011/2012. Ex-professor de ginecologia e obstetrícia da Faculdade da Saúde e Ecologia Humana, FASEH, Vespasiano, MG (2014). Médico responsável pela clínica ULTRAMAX - BH- MG. Atualmente professor do departamento de ginecologia e obstetrícia da Faculdade de Medicina de Itajubá (2014 - atual) e chefe do setor de medicina fetal do hospital das clínicas de Itajubá (MG).



### **Maria das Graças Mota Cruz de Assis Figueiredo**

Psiquiatra pela Unifesp-EPM e Psicoterapeuta de orientação Junguiana. Mestre em Ensino de Ciências pela UNIFEI – Itajubá, MG. Professora Titular da Disciplina de Tanatologia e Cuidados Paliativos da Faculdade de Medicina de Itajubá – FMIT. Autora, Co-autora, Tradutora de artigos, livros e capítulos de livros de Psicooncologia, Bioética, Luto e Cuidados Paliativos. Comenda Colar Gran Cruz Mérito da Medicina pela Sociedade Nacional do Mérito Cívico, 2003. Prêmio Marco Tullio de Assis Figueiredo pela SOTAMIG, 2015. Membro da Comissão de Educação em CP da ANCP, 2001. Membro do Capítulo Elizabeth Kübler-Ross Brasil, 2018. Comenda Vereadora Maria de Lourdes Sanches Coelho outorgada pela Prefeitura Municipal de Itajubá, 2018. Membro do Comitê de Ligas Acadêmicas de Cuidados Paliativos da ANCP, 2020. Homenagem da ANCP no livro *Visionários*, como sendo um dos 30 pioneiros em CP no Brasil, 2020.



### **Mariana Mendes da Silva**

Mestre em Ciências do Meio Ambiente pela Universidade Federal de Itajubá, Pós-graduada em Enfermagem do Trabalho pela Uninter, Enfermeira graduada pela Escola de Enfermagem Wenceslau Braz, Enfermeira intervencionista pré-hospitalar, professora e palestrante, acadêmica de Medicina na Faculdade de Medicina de Itajubá.



### **Marileia Chaves Andrade**

Bióloga pela Universidade Federal de Minas Gerais (1995), mestrado em Imunologia pela Universidade Federal de Minas Gerais (1999), doutorado em Imunologia pela Universidade Federal de Minas Gerais (2003), e pós-doutorado pelo Centro de Pesquisa René Rachou-FIOCRUZ-MG (2006), pós-doutorado na Universidade de Santiago de Compostela-USC, Espanha (2015). Professora da Universidade Estadual de Montes Claros-UNIMONTES (Departamento de Fisiopatologia), pesquisadora do Programa de pós-graduação em Ciências da Saúde (PPGCS- Unimontes), pesquisadora colaboradora do Centro de Pesquisa René Rachou-FIOCRUZ-MG, professora da Faculdade de Medicina de Itajubá-FMIT.



### **Marina Moreira Costa Zorzetto**

Graduada em Medicina pela Universidade do Vale do Sapucaí (2007) . Especialista em Clínica Médica pelo Hospital Samuel Libanio- Universidade do Vale do Sapucaí (2010).Especialista em Oncologia Clínica pela Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais - FHEMIG (2013). Mestre em Ciências da saúde pela Universidade do vale do Sapucaí- UNIVAS (2015). Título de Especialista em Cancerologia Clínica pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica e Associação Médica Brasileira. Oncologista Clínico do Hospital das Clínicas Samuel Libânio e do Grupo Oncominas.



### **Pablo Ribeiro Miranda Barbosa**

Acadêmico de Medicina da Universidade Federal de Pelotas - RS. Membro do estágio de Cirurgia Oncológica da Santa Casa de Pelotas. Presidente da Liga Acadêmica de Nefrologia da UFPel. Presidente do intercâmbio Nacional IFMSA UFPel. Monitor de Semiologia Médica, 2021.



### **Paulo José Oliveira Cortez**

Fisioterapeuta. Mestre e Doutor em Biomecânica pela UNESP. Professor na Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIT), MG. Atua principalmente nos seguintes temas: Educação em Saúde e fatores relacionados com a Educação Médica.



### **Pedro Henrique Machado Teixeira**

Acadêmico de medicina na Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIT), MG. Exerce atualmente o cargo de diretor científico da Liga Acadêmica de Neurologia da Faculdade de Medicina de Itajubá e é membro da Liga Acadêmica de Neurocirurgia do Exército. Tem aptidão por anatomia e semiologia neurológica, com grande interesse em pesquisa científica na área.



### **Pietro Teixeira Piazza**

Graduando em medicina na Faculdade de Medicina de Itajubá- FMIT. Membro estudantil da Liga Acadêmica de Urgência e Emergência e da Liga Acadêmica de Neurocirurgia.



### **Raissa Monteiro Silva**

Acadêmica 4 ano da Faculdade de Medicina de Itajubá-FMIT



### **Renata Pinto Ribeiro Miranda**

Professora na Faculdade de Medicina de Itajubá - FMIT. Mestre em enfermagem pela Universidade Federal de Alfenas – UNIFAL. Doutoranda em engenharia de produção pela Universidade Federal de Itajubá - MG - UNIFEI, com enfoque em Fatores Humanos e Usabilidade em equipamentos médico hospitalares. Graduada em Enfermagem pela Escola de Enfermagem Wenceslau Braz. Pós-Graduada em Enfermagem Obstétrica e em Docência do Ensino Superior. Pesquisadora na área de Simulação Realística. Experiência profissional como enfermeira na Santa Casa de Misericórdia de Itajubá e no Hospital São Paulo - SP.



### **Rodolfo Souza de Faria**

Professor Doutor de Fisiologia Humana da Faculdade de Medicina de Itajubá - FMIT. Doutor em Fisiologia Humana pelo programa de Doutorado em Biologia Funcional e Molecular da Universidade Estadual de Campinas - Unicamp, na área de Fisiologia (Neurobiologia do Comportamento, Aprendizagem, Memória e Plasticidade Neural). Pós-Doutorado em andamento em Fisiologia Humana pelo programa de Biologia Funcional e Molecular da Universidade Estadual de Campinas - Unicamp, na área de Fisiologia (Neurofisiologia da Memória). Bacharel em Enfermagem pela FWB. Coordenador do Núcleo de Extensão da Faculdade de Medicina de Itajubá. Coordenador adjunto do curso de medicina da Faculdade de Medicina de Itajubá - FMIT. Membro da Sociedade Brasileira de Fisiologia Humana. Desenvolve atividade docente na área de Fisiologia Humana. Desenvolve Pesquisa Científica abordando o efeito modulatório da música sobre processos endógenos de Neuroplasticidade e Memória. Tem experiência nos seguintes temas: Fisiologia Humana; Neurofisiologia, Aprendizagem e Memória.



### **Roger William Moraes Mendes.**

Mestre pela Universidade do Vale do Sapucaí - UNIVAS. Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia no Hospital escola da Faculdade de Medicina de Itajubá - FMIT. Título de Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia- FEBRASGO. Pós-graduado em Videohisteroscopia pela Faculdade de Ciências médicas de Minas Gerais. Professor do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Itajubá - FMIT/AFYA.



### **Rogério Donizeti Reis**

Graduado em Fisioterapia pela Fundação de Ensino e Pesquisa de Itajubá (FEPI) - 2006. Especialista em Fisioterapia do Trabalho com Ênfase em Ergonomia pela Faculdade Redentor - RJ - 2008. Graduado em Enfermagem pela Faculdade Wenceslau Braz - 2016. Mestre em Bioética pela Universidade do Vale do Sapucaí - Pouso Alegre - MG - 2019. Discente do curso de doutorado do Programa de Pós Graduação em Enfermagem - Unifal. Docente da Faculdade de Medicina de Itajubá.



### **Sthéfano Teixeira de Vilhena**

Graduação em Medicina pela Universidade José do Rosário Velano - Alfenas. Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia pela Faculdade de Medicina de Jundiaí. Pós-graduando em Ginecologia Endócrina - Hospital Sírio Libanês. Professor do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Itajubá - FMIT/AFYA



### **Suélen Ribeiro Miranda Pontes Duarte**

Enfermeira graduada na Escola de Enfermagem Wenceslau Braz, Mestre em Psicologia da Saúde, Especialização em Saúde da Família, docente na Faculdade de Medicina de Itajubá - MG, no módulo de Integração, Ensino, Serviço e Comunidade (IESC) I, II, III, IV, Coordenadora do módulo IESC III e IV, Coordenadora do Núcleo de Responsabilidade Social - NRS, Membro do Núcleo de Extensão, Membro do Comitê de Ética em Pesquisa - CEP. Orientadora de Projetos de extensão: MedEDUCA, CorCIENTE, Lar de Histórias. Coordenadora da Liga de Medicina da Família e Comunidade.



### **Tamiris Araújo Silva**

Médica formada na UNIFENAS, residente do 2º ano do Programa de Residência Médica de Neurologia no Hospital de Clínicas de Itajubá.



### **Vanderléa Aparecida Silva Gonzaga**

Professora da Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIT). Mestre na Atenção Primária em Saúde no Sistema Único de saúde pela Universidade de São Paulo (USP). Especialista em Saúde da Família pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e Saúde Pública pela Universidade de Pernambuco (UPE). Graduada em Enfermagem pela Escola de Enfermagem Wenceslau Braz. Vasta experiência na área de Saúde Coletiva.



### **Victor Hugo Dantas Guimarães**

Natural de Montes Claros - MG, local onde Bacharelou-se em Biologia, com ênfase em Biotecnologia pela Universidade Estadual de Montes Claros - Unimontes (2013-2017) e obteve grau de mestre em Ciências da Saúde (2018-2020) e encontra-se em Doutorado (2020). Desenvolve projetos de pesquisa no Hospital Universitário Clemente Farias (HUCF) com abordagem de bioprospecção de compostos bioativos de plantas medicinais avaliando-se seus compostos químicos, toxicológicos e bioativos sobre câncer, obesidade, metabolismo, feridas cutâneas. Além disso, desenvolve trabalhos sobre o Sistema Renina Angiotensina, com ênfase em microbiota e avaliação dos efeitos do receptor Mas e seu ligante Angiotensina-(1-7) em modelos murinos Knockouts.