

COVID-19

UMA ABORDAGEM MULTIDISCIPLINAR:
DA PESQUISA À PRÁTICA.

O QUE SABEMOS COM UM ANO DA PANDEMIA



Organização:
Marileia Chaves Andrade

FMIT | Afya

COVID-19,

**UMA ABORDAGEM MULTIDISCIPLINAR:
DA PESQUISA À PRÁTICA.**

O QUE SABEMOS COM UM ANO DA PANDEMIA

MARILEIA CHAVES ANDRADE
ORGANIZADORA

ITAJUBÁ - MG
2021

A stylized illustration at the bottom of the cover features a group of healthcare workers. They are depicted wearing various types of personal protective equipment (PPE), including full-body hazmat suits, face shields, and surgical masks. The figures are rendered in a flat, graphic style with muted colors, set against a background of soft, pinkish clouds.

© 2021 Faculdade de Medicina de Itajubá

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.

COVID-19, uma abordagem multidisciplinar - da pesquisa à prática: o que sabemos com um ano da pandemia

Faculdade de Medicina de Itajubá
Av. Renó Jurnior, 368 - São Vicente
37502-138 / Itajubá - MG
(35) 3629-8700

CIP - Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
FMIT, Biblioteca, Processos Técnicos

F143c

Faculdade de Medicina de Itajubá.

COVID-19, uma abordagem multidisciplinar - da pesquisa à prática: o que sabemos com um ano da pandemia. / Marileia Chaves Andrade, Coord. -- Itajubá: FMIT, 2021.

189 p. Recurso eletrônico.
Vários autores

ISBN: 978-65-88215-04-3 (PDF)

1. COVID-19. 2. Abordagem multidisciplinar.
3. Contribuição ao ensino. 4. Experiências práticas.
5. Pandemia. I. Andrade, Marileia Chaves. II. Título

Aissa Paula Nascimento
CRB6 - 2984/O

**COVID-19, uma abordagem multidisciplinar:
da pesquisa à prática. O que sabemos com um
ano de pandemia**

Marileia Chaves Andrade
Coordenadora e Organizadora

Gabriel Marcos Cassol
Diagramação, layout e montagem

Thiago Miranda Sales
Apoio Técnico

Autores

Alice Valença Araújo

Amanda de Carvalho Pereira Moraes

Amanda Natalina Faria de Pádua

Ana Lisa do Vale Gomes

Andressa Gomes Batista Manzur

Ariane Rodrigues Guimarães de Oliveira

Brendha Carvalho Pontes Duarte

Camila Dantas Malossi

Carla Benedita da Silva Tostes

Cecília Rezende Fernandes

Daniela Sachs

Diego Patrick Soares Lopes

Drauzio Oppenheimer

Felipe Fernandes Moraes

Gabriela Gonzaga

Glenia Junqueira Machado Medeiros

Guilherme Moreira Pimenta

Gustavo Rodrigo Thomazine

Jade Diniz Sakai

Jerusa Botelho Souza

Jorge Gelvane Tostes

Jose Marcos dos Reis

José Vitor da Silva

Lara de Oliveira Gouveia

Leila Sabrina Ullmann

Letícia Andrade

Ludmilla Louise Cerqueira Maia Prates

Maria das Graças Mota Cruz de Assis
Figueiredo

Maria Júlia Kovács

Maria Vilela Pinto Nakasu

Mariana Herman

Marileia Chaves Andrade

Marise Samama

Matheus Brito Lima

Monica Martins Trovo

Nathalia de Moraes

Raíssa Nascimento de Faria

Renata Pinto Ribeiro Miranda

Rodrigo Petrim Cruz

Rogério Donizeti Reis

Rogério Silva Lima

Rosana Alves

Suélen Ribeiro Miranda Pontes Duarte

Vanderléa Aparecida Silva Gonzaga

Agradecimentos

Agradeço à Direção e Coordenação da FMIT pelo incentivo à concretização da ideia;

Agradeço ao NUP e NEX da FMIT pelo suporte científico;

Agradeço aos coordenadores de capítulos e a todos os autores que dedicaram boa parte do seu tempo, sabidamente bastante escasso, para uma seleção e leitura criteriosas de artigos científicos relevantes para embasar suas narrativas;

Agradeço ao Diretor Geral de Ensino do grupo Afya, professor Luiz Cláudio Pereira, por acreditar na proposta e não medir esforços para ajudar na formatação final do E-book e por nos honrar com a escrita do prefácio;

Agradeço ao aluno Thiago Sales pelo apoio técnico;

Agradeço à Jozieli Camila Cardenal Suttilli (Coordenadora da Agência Experimental de Comunicação) e Gabriel Marcos Cassol (Designer Gráfico), ambos do UNIDEP, pelo imediato retorno ao nosso pedido suporte na diagramação final do E-book;

Ao meu marido (Rique) e filhos (Pedro, Victor e Carol), agradeço pelo amor que fortalece e derrama compreensão sobre minha ausência em tantos pequenos momentos que constroem nosso dia a dia;

Agradeço à Luz Divina que incide sobre nós, clareando ideias, pensamentos, abrindo caminhos e mostrando onde e quando podemos ser úteis.

Marileia Chaves Andrade

Apresentação

Prezado leitor,

Seja muito bem-vindo à leitura deste E-book, um projeto que representa a vontade de professores, pesquisadores, profissionais, estudantes de pós-graduação e graduação de áreas da saúde, que na sua imersão acadêmica, científica e profissional sentiram a necessidade de contribuir com suas experiências na temática mundial da pandemia da COVID-19.

Sob coordenação geral do Núcleo de Pesquisa (NuP) da Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIT), com apoio do Núcleo de Extensão (NEx-FMIT) e da Coordenação Geral de Ensino da Afya Educacional, cada capítulo tem como coordenador profissionais com expertise no assunto abordado e autores convidados de várias instituições de ensino públicas e privadas, valorizando e integrando os diversos saberes tão necessários para a discussão inter- e multidisciplinar fundamentais para uma compreensão mais profunda da COVID-19 e seus impactos.

Os capítulos abordam revisões narrativas sobre temas diversos sobre a COVID-19, transitando por conhecimentos básicos, clínicos aplicados, mudanças no ensino, dentre outros, refletindo o impacto múltiplo e sistêmico da pandemia em nossas rotinas. As revisões temáticas que compõe este E-book estão embasadas na literatura científica nacional e internacional, e em alguns relatos de experiência, compilando evidências médico/científicas confiáveis para subsidiar a construção do conhecimento.

A ciência se fortalece quando se torna acessível e compreensível para todos, portanto, acreditamos ser de suma importância a conjunção profissional de distintos saberes e experiências para compilar o que a ciência básica e aplicada conseguiu acumular nesse primeiro ano da pandemia da COVID-19.

Destacamos que as revisões foram finalizadas em dezembro de 2020 e o lançamento/divulgação deste E-book ocorreu em março de 2021.

No mais, desejamos que a leitura seja prazerosa, produtiva e que efetivamente possa contribuir de alguma forma para você, leitor!

Profa. Dra. Marileia Chaves Andrade
Coordenadora e editora deste E-book

Sumário

1.	NOVO CORONAVÍRUS: ORIGEM, GENOMA & CICLO	11
1.1	Introdução	12
1.2	Genoma e características virais	15
1.3	Infecção celular e replicação viral	17
1.4	Referências	19
2.	RESPOSTA À INFECÇÃO: ATIVIDADE IMUNOLÓGICA NA COVID-19	23
2.1	Imunopatogênese da COVID-19	24
2.2	Evasão da atividade imunológica pelo SARS-CoV-2	27
2.3	Tempestade de citocinas ou síndrome de liberação de citocinas na COVID-19	28
2.4	Perspectivas terapêuticas na COVID-19: Medicamentos	31
2.5	Perspectivas terapêuticas na COVID-19: Imunoterapia	32
2.6	Referências	34
3.	DIAGNÓSTICO DA COVID-19	41
3.1	Introdução	42
3.2	RT-PCR	43
3.3	Testes sorológicos	44
3.4	Testes para detecção de antígeno viral	45
3.5	Exames de imagem	46
3.6	Alterações laboratoriais em pacientes com COVID-19	47
3.6.1	Marcadores hematológicos	48
3.6.2	Marcadores de coagulopatias	48
3.6.3	Marcadores bioquímicos	49
3.6.4	Marcadores inflamatórios	49
3.7	Referências	50
4.	TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA COVID-19	55
4.1	Introdução	56
4.2	Cloroquina e hidroxicloroquina: Prescrever ou não prescrever para o tratamento da COVID-19? Eis a questão	57
4.3	Tratamento farmacológico com antibióticos	59
4.4	Uso de glicocorticoides no tratamento da COVID-19	61
4.5	Terapias com imunoglobulinas	65
4.5.1	I-Uso de plasma convalescente	65
4.5.2	II-Uso de anticorpos monoclonais	66
4.6	Referências	67

5. ASPECTOS NUTRICIONAIS NA COVID-19	75
5.1 Estado nutricional e COVID-19	76
5.2 Obesidade como fator de risco para COVID-19	76
5.3 Idade como fator de risco para COVID-19	77
5.4 Importância dos nutrientes para a competência imunológica	78
5.5 Probióticos e COVID-19	80
5.6 Alimentos potenciais para terapias alimentares na COVID-19	81
5.7 Potencial de fitoterápicos na COVID-19	81
5.8 Considerações finais	81
5.9 Referências	82
6. COVID-19 NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE: PROCESSO DE TRABALHO	87
6.1 Introdução	88
6.2 Processo de trabalho na APS frente a COVID-19	89
6.3 COVID-19 na atenção primária à saúde em alguns países	92
6.4 O ensino na atenção primária à saúde durante a pandemia	94
6.5 Considerações finais	95
6.6 Referências	96
7. IMPACTOS DO DISTANCIAMENTO SOCIAL ENTRE PESSOAS IDOSAS DEVIDO À COVID-19	98
7.1 Introdução	99
7.2 Objetivo	100
7.3 Metodologia	100
7.4 Resultado	101
7.5 Discussão	102
7.6 Conclusão	104
7.7 Referências	104
8. COVID-19 E GRAVIDEZ	107
8.1 Fisiologia e imunologia da gestação	108
8.2 Imunologia da gestação na paciente SARS-CoV-2 positivo	108
8.3 Transmissão vertical do SARS-CoV-2	111
8.4 Gestante SARS-CoV-2 Positivo	116
8.5 Vias de parto e tratamento preconizado na gestante SARS-CoV-2 positivo	118
8.6 Referências	120

9. COVID-19 SOB O OLHAR DA PEDIATRIA: PROTEÇÃO VERSUS RISCO, COMO INTERPRETAR A DOENÇA NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA?	128
9.1 Introdução	129
9.2 Dados epidemiológicos	129
9.3 Caminhando para o risco em crianças e adolescentes em geral	131
9.4 Casos específicos	132
9.5 Quando suspeitar	135
9.6 Tratamento	139
9.7 Prevenção	139
9.8 Referências	141
10. IMPACTO DA COVID-19 NA SAÚDE MENTAL	148
10.1 Referências	153
11. CUIDADOS PALIATIVOS E COVID-19 – O QUE SABEMOS COM 1 ANO DE PANDEMIA	158
11.1 Introdução	159
11.2 As ações da medicina	159
11.3 As ações da psicologia	160
11.4 A dor social	162
11.5 A enfermagem em cuidados paliativos no contexto da pandemia COVID-19	164
11.6 Referências	166
12. REFLEXOS DA PANDEMIA DO NOVO CORONAVÍRUS NO ENSINO MÉDICO	170
12.1 Referências	173
13. A SIMULAÇÃO REALÍSTICA EM TEMPOS DE PANDEMIA	176
13.1 Introdução	177
13.2 A simulação realística	178
13.3 Uso das simulações para capacitação de profissionais	180
13.4 Telesimulação	183
13.5 Considerações finais	185
13.6 Referências	186

Prefácio

Este e-book “COVID-19, uma abordagem multidisciplinar: da pesquisa à prática. O que sabemos com um ano de pandemia” reúne textos preciosos sobre aspectos encontrados na pandemia da covid-19 no ano de 2020. Em tão pouco tempo, muito a estudar.

Também auxiliará estudiosos a continuarem neste caminho da evolução do conhecimento sobre o SARS-CoV-2, pois apresenta grandes desafios nas esferas da Prevenção – das medidas de distanciamento e biossegurança até a imunização; do diagnóstico, em todos os ciclos de vida, incluindo as repercussões na saúde mental; e, principalmente, na esfera do cuidado na Atenção Primária em Saúde até os cuidados paliativos, discutindo mais profundamente a fisiopatogenia para o tratamento intensivo.

E, ainda, nos brinda com textos na área de ensino na saúde, tais como o ensino híbrido emergencial e a simulação realística como preparação para o enfrentamento da pandemia, além de reforçar a segurança do paciente.

Os capítulos são assinados por professores e estudantes de graduação e pós-graduação, profissionais, estudiosos e pesquisadores de várias Instituições de Ensino Superior, que estiveram nas interfaces da linha de frente da pandemia e do sistema híbrido de ensino.

A Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIT), responsável pela organização da obra, com o apoio da Afya Educacional, apresenta por meio do estudo e a vivência cotidiana, um conteúdo de alta relevância. Desde o início do século XXI, nunca vivenciamos tantas transformações e tantos desencontros de informações, ao mesmo tempo

Em 2020, a infecção pelo SARS-CoV-2 passou a fazer parte do currículo de todas as profissões da saúde, reforçou a importância da Saúde Baseada em Evidências, a necessidade do trabalho em equipe e da humanidade. Desejo que esta obra auxilie estudiosos no caminho de novas transformações para o bem.

Profa. Rosana Alves

Coordenadora do Curso de Medicina - FMIT

1. Novo Coronavírus: Origem, Genoma & Ciclo

Autores: Camila Dantas Malossi, Leila Sabrina Ullmann, Mariana Herman



Camila Dantas Malossi

Instituto de Biotecnologia, Unesp Botucatu. Bacharelado e Licenciatura em Ciências Biológicas pela Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo - IBB USP. Mestrado em Biologia da Relação Patógeno-Hospedeiro pelo Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo - ICB USP. Doutorado em Biotecnologia pelo Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - IBB Unesp Botucatu.



Leila Sabrina Ullmann

Instituto de Biotecnologia, UNESP, Botucatu -SP. Médica Veterinária pela Universidade Federal do Paraná, Campus Palotina. Residência em Zoonoses e Saúde Pública pela FMVZ, UNESP, Botucatu-SP. Mestrado e Doutorado em Medicina Veterinária Preventiva pela FMVZ, UNESP, Botucatu-SP. Doutorado Sanduíche na University of California, Davis. Pós-Doutorado em Medicina Veterinária Preventiva, IB, UNESP. Pós-Doutorado em Medicina Veterinária, FMVZ, UNESP, Botucatu-SP.



Mariana Herman

Me. Mariana Herman - Faculdade de Medicina de Itajubá. Mestrado em Medicina Veterinária, FMVZ, UNESP, Botucatu.

1.1 Introdução

Em 11 de Março de 2020, a Organização Mundial de Saúde (WHO) anunciou a pandemia causada pelo SARS-CoV-2¹, enfermidade denominada de COVID-19, que se iniciou em 2019 na China com 27 pacientes apresentando pneumonia, estes tinham em comum um mercado de frutos do mar situado na cidade de Wuhan². O SARS-CoV-2 pertence à família Coronaviridae, responsável por 3 surtos desde 2002².

Os coronavírus, assim como todos os demais vírus, são patógenos intracelulares obrigatórios³. Estes são envelopados, esféricos, com aproximadamente 120nm de diâmetro e seu genoma simples positivo tem aproximadamente 30kb de tamanho⁴. Seu material genético é composto de RNA, fita simples com polaridade positiva (ssRNA+)^{5,6} e possui o maior genoma dentre os vírus RNA conhecidos⁵. A polaridade positiva de seu RNA possibilita que seu material genético seja imediatamente traduzido em proteínas³. Recebem o nome Coronaviridae à partir de uma propriedade única, sua aparência quando observados no microscópio óptico³. Isso porque do nucleocapsídeo esférico envelopado protruem glicoproteínas pontudas (peplômeros) que lhes conferem um aspecto de coroa^{6,7}.

Podem ser divididos em quatro gê-

neros (Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus⁴ e Deltacoronavirus^{2,6,8}). A família inclui um grande número de vírus que podem ser encontrados em diferentes espécies mamíferos e aves, inclusive responsáveis por infecções respiratórias em crianças e adultos⁹.

O SARS-CoV-2, espécie responsável pela pandemia 2019-2020, pertence à ordem Nidovirales, família Coronaviridae, subfamília Coronavirinae² (subfamília), gênero Betacoronavirus^{6,9} e subgênero Sarbecovirus^{10,11} (**Figura 1**). Uma vez que apresenta grande similaridade gênica com o vírus de morcego RaTG13, existe grande probabilidade desta espécie ter sido a fonte da epidemia^{9,10}. Acredita-se que após a transição esses vírus sofram adaptações que otimizem a interação com o novo hospedeiro^{12,13}, por mudanças gradativas em proteínas que favorecem a ligação com o receptor, por exemplo¹².



Figura 1. Resumo taxonômico SARS-CoV-2.
Fonte: Elaborada pelo autor.

O primeiro vírus desse gênero foi descrito em 1931, embora só tenha sido relatado em humanos em 1965 (HCoV-229E)¹¹. Devido à sintomatologia leve eram considerados como pouco importantes até a epidemia de 2002⁴. Da ordem Nidovirales apenas a família Coronaviridae é capaz de infectar humanos⁷.

Embora os coronavírus sejam comumente relacionados às síndromes respiratórias, também podem ser responsáveis por quadros gastroentéricos, neurológicos e sistêmicos¹³. Pertencem aos *Petacoronavírus* o SARS-CoV e MERS-CoV, responsáveis pelos surtos de 2002 e 2012 respectivamente^{4,11,14}.

Em 2002, a população mundial lidou com a primeira epidemia causada por um vírus similar ao SARS-CoV-2, o vírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV)^{11,14}. Os pacientes apresentavam pneumonia que evoluía para síndrome respiratória aguda grave de onde se originou o nome². Esta também teve início na China e em poucas semanas já tinha se disseminado para o sudeste da Ásia e América do Norte⁴, infectou por volta de 8000 pessoas e causou 700 mortes^{4,11,15}, tendo os morcegos como reservatório^{4,9,11} e identificado primeiramente na espécie *Paguma larvata* (Gato de algália). Sua origem, entretanto, assim como a do SARS-CoV-2,

não é completamente esclarecida^{10,15}.

Já em 2012, no Oriente Médio, teve início a epidemia de MERS-CoV^{4,14}. Se estabeleceu principalmente na Arábia Saudita, porém se disseminou por inúmeros países e foi considerada mais fatal que o SARS-CoV. Acredita-se que foi transmitido dos morcegos para os humanos através dos dromedários^{4,9}. Caracterizou-se por pacientes com manifestação de injúria pulmonar aguda, seguido de falência pulmonar e renal².

Outros coronavírus humanos endêmicos são o HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1^{2,10,14}, responsáveis por infecções do trato respiratório superior e inferior de crianças e adultos, sendo os dois primeiros os maiores responsáveis pelos resfriados comuns^{13,14}. HCoV-OC43 e HCoV-HKU1 parecem ter como reservatório os roedores, diferentes dos demais que apresentam como reservatório os morcegos¹⁴ (**Figura 2**).





Coronavírus Humanos	
HCoV-NL63 Sinais Respiratórios	Reservatório: Morcego Hospedeiro Intermediário: desconhecido
HCoV-229E Sinais Respiratórios	Reservatório: Morcego Possível Hospedeiro Intermediário: Camelídeos
HCoV-OC43 Sinais Respiratórios	Reservatório: Roedores Possível Hospedeiro Intermediário: Bovino
HCoV-HKU1 Sinais Respiratórios	Reservatório: Rodedores Hospedeiro Intermediário: Desconhecido
SARS-CoV Síndrome Respiratória Aguda	Reservatório: Morcego Possível Hospedeiro Intermediário: Gato de Algália
MERS-CoV Injúria Pulmonar Aguda	Reservatório: Morcego Possível Hospedeiro Intermediário: Camelídeos

Figura 2. Resumo dos seis coronavírus humanos anteriores ao SARS-CoV-2, seus reservatórios e hospedeiros intermediários¹⁴.

Fonte: Elaborado pelo Autor.

Acredita-se que os coronavírus humanos tenham origem zoonótica, o que se mostra provável quando percebemos que o HCoV-OC43 pode ter como hospedeiro intermediário o bovino¹⁴.

Entre os animais domésticos os coronavírus também são patógenos responsáveis por enfermidades em gatos, porcos, bovinos^{5,14}, equinos, caprinos e cães que apresentam principalmente sintomatologia entérica⁵ e não demonstraram potencial zoonótico.

Os Torovírus, outros vírus da ordem Nidovirales, infectam mamíferos, porém são uma causa rara de enterite em humanos^{7,13} ainda que não se saiba ao certo o seu papel na etiologia da doença¹³.

1.2 Genoma e Características Virais

Coronavírus são envelopados, esféricos e apresentam aproximadamente 120 nm de diâmetro. O SARS-CoV-2, como os demais coronavírus, apresenta um genoma de RNA positivo, linear e de fita simples, com estrutura cap no terminal 5', cauda poli-A na 3' e genoma associado a proteína N formando o nucleocapsídeo¹⁶. Dentre os vírus de RNA, os coronavírus possuem os maiores genomas: SARS-CoV-2 contém um genoma de 29.9 kb¹⁰. Dois terços do genoma do coronavírus consiste na sequência líder (L) da ORF1a-b, que codifica proteínas para replicação de RNA e proteínas não estruturais (nsp), seguido de ORFs para proteínas estruturais. A sequência genômica líder de cerca de 265 bp desempenha papel crucial na expressão gênica do coronavírus durante sua replicação subgenômica descontínua e sua expressão apresenta deslocamento ribossômico ou *frameshift* (-1), gerando ORF1a e ORF1b^{16,17}. As ORF1a-b traduzem as poliproteínas 1a/1ab (pp1a/pp1ab), que codificam as 16 nsps para formar o complexo de replicação-transcrição (*replication-transcription complex* - RTC) em vesículas de membrana dupla (*double-membrane vesicles* - DMVs)¹⁸ (**Figura 3**).

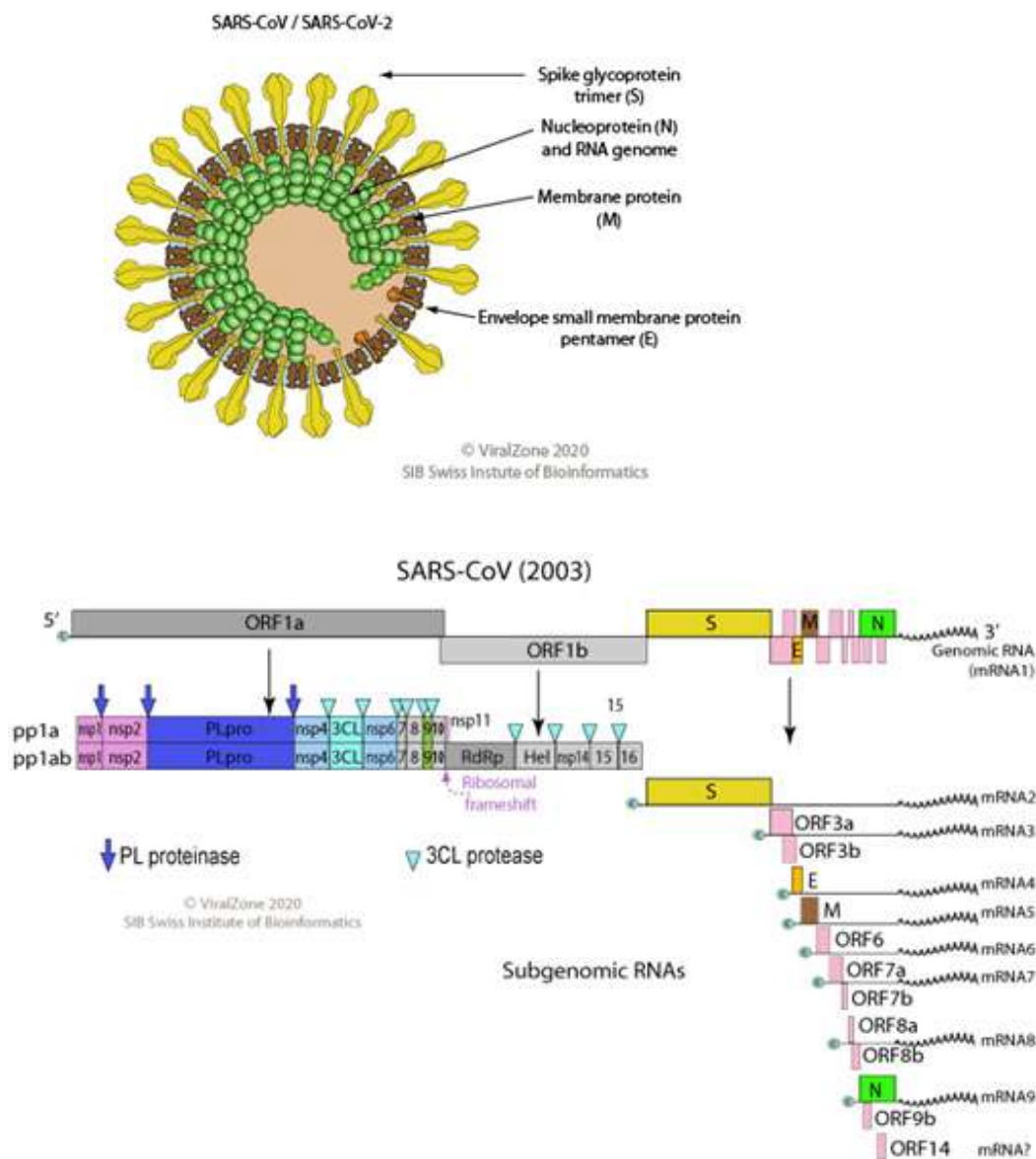


Figura 3. Estrutura do vírion de SARS-CoV/SARS-CoV-2 e organização genômica.
Fonte: ViralZone 2020. https://viralzone.expasy.org/764?outline=all_by_species

Das 16 proteínas não estruturais, nsp2 e nsp11 ainda têm função desconhecida¹⁸. A SARS-CoV-2 nsp1 (20 kDa) foi implicada na supressão da expressão do gene celular, promovendo a degradação do mRNA da célula hospedeira¹⁹. A nsp3 é uma proteinase semelhante à papaína (Papain-like, PL), um componente essencial do RTC¹⁸, que cliva as nsp 1-3 e bloqueia a resposta imune inata do hospedeiro, promovendo a expressão de citocinas^{20,21}. A nsp4 é responsável pela formação de vesícula de membrana dupla (DMV). A nsp5 é uma protease 3CLpro (proteína semelhante à 3-quimotripsina), responsável pela clivagem C-terminal de nsp4 até nsp16 em todos os coronavírus²². Portanto, a estrutura conservada e os sítios catalíticos de 3CLpro podem servir como alvos atraentes para drogas antivirais^{23,24}. Juntos, nsp3, nsp4 e nsp6 podem induzir a forma-

ção de DMV²⁵. A replicação do RNA de coronavírus é única, envolvendo duas RNA polimerases dependentes de RNA (RNA pol). A primeira RNA polimerase é a nsp12 dependente de primer (nsp12) e a segunda RNA polimerase é a nsp8. Em contraste com o nsp12, o nsp8 tem a capacidade de iniciar a replicação sem necessidade de iniciadores (*primers*)²⁶. A nsp7 associa-se a nsp8 formando o complexo nsp7-nsp8 de coronavírus como RNA polimerase multimérica^{26,27}.

Além disso, o genoma de SARS-CoV-2 codifica quatro proteínas estruturais. As proteínas estruturais possuem imunogenicidade muito maior para as respostas das células T do que as proteínas não estruturais²⁸. As proteínas estruturais estão envolvidas em vários processos virais, incluindo a formação de partículas de vírus. As proteínas estruturais incluem a espícula ou *Spike* (S), envelope (E), proteína de membrana (M) e nucleocapsídeo (N), que são comuns a todos os coronavírus²⁹. As proteínas S e E são as normalmente utilizadas em diagnósticos sorológicos, enquanto que a detecção por RT-qPCR é atualmente realizada com alvos de N, E e RdRP (RNA polimerase RNA-dependente)³⁰. A proteína S é uma glicoproteína, que possui dois domínios, S1 e S2. A proteína *Spike* S1 liga o vírion à membrana celular, interagindo com o receptor ACE2 do hospedeiro, iniciando a infecção^{31,32}.

Após a internalização do vírus nos endossomos das células hospedeiras, a glicoproteína S é induzida por alterações de conformação. O domínio da proteína spike S2 medeia a fusão do vírion e das membranas celulares, agindo como uma proteína de fusão viral de classe I. Especialmente, a glicoproteína S do coronavírus SARS-CoV-2 contém um local de clivagem semelhante à furina³³. O local de reconhecimento da furina é importante por ser reconhecido por pirólise e, portanto, contribuir para a infecção zoonótica do vírus. A proteína do envelope (E) interage com a proteína M de membrana no compartimento de brotamento da célula hospedeira. A proteína M possui imunogenicidade celular dominante³⁴. A proteína do nucleocapsídeo empacota o genoma do RNA viral de fita positiva em um ribonucleocapsídeo helicoidal (RNP) durante a montagem do vírion por meio de suas interações com o genoma viral e a proteína de membrana M³⁵. A nucleoproteína desempenha um papel importante no aumento da eficiência de transcrição de RNA viral subgenômico, bem como na replicação viral¹⁸.

1.3 Infecção Celular e Replicação Viral

Para que o vírus consiga penetrar e replicar-se em uma célula é necessário que a partícula viral consiga, primeiramente, fundir-se com a célula.

Este mecanismo ocorre pela interação de proteínas virais, como a proteína spike, e um receptor celular, a enzima de conversão de angiotensina 2 (ACE2), no caso do SARS-CoV-2. Além disso, há subsequente clivagem por proteases que resultam na fusão do envelope viral com a membrana plasmática celular. Desta maneira, o SARS-CoV-2 penetra na célula por endocitose mediada por proteínas de classe I³⁶.

O desnudamento do genoma ocorre após a penetração e o genoma viral é liberado no citoplasma, onde ocorre todo o processo de replicação viral. A síntese de RNA viral ocorre em complexo de replicação-transcrição (RTC) associada a uma rede de vesículas, originadas no retículo endoplasmático. A maquinaria de replicação viral envolve diversas proteínas incluindo a RNA polimerase dependente de RNA (RdRp), a helicase (HEL, Nsp13) e outras enzimas responsáveis por modificações no RNA viral. Assim que o genoma viral é liberado no citoplasma, o gene 1 é traduzido em poliproteína, resultando em replicase viral e outras enzimas envolvidas na replicação do RNA. Apesar do genoma dos coronavírus apresentar sentido positivo, ou seja, constituir-se em genoma infeccioso, pois serve como mRNA, os demais genes não são sintetizados diretamente. O RNA genômico serve

como molde para a RpRd gerando uma fita de sentido negativo (dsRNA). Este, por sua vez, servirá de molde para a produção de novas moléculas de RNA de extensão do RNA genômico, que serão traduzidos nas demais proteínas virais (estruturais e não-estruturais) e também que serão empacotadas nas novas partículas virais^{36,37}.

A morfogênese ocorre inicialmente com a associação de múltiplas cópias da proteína N com o genoma viral e a formação do nucleocapsídeo helicoidal. Ocorre então a interação com a proteína M nas membranas do retículo endoplasmático ou complexo de Golgi. Os vírions são liberados a partir de exocitose³⁷. A replicação do SARS-CoV-2 está representada na *Figura 4* na página 17.



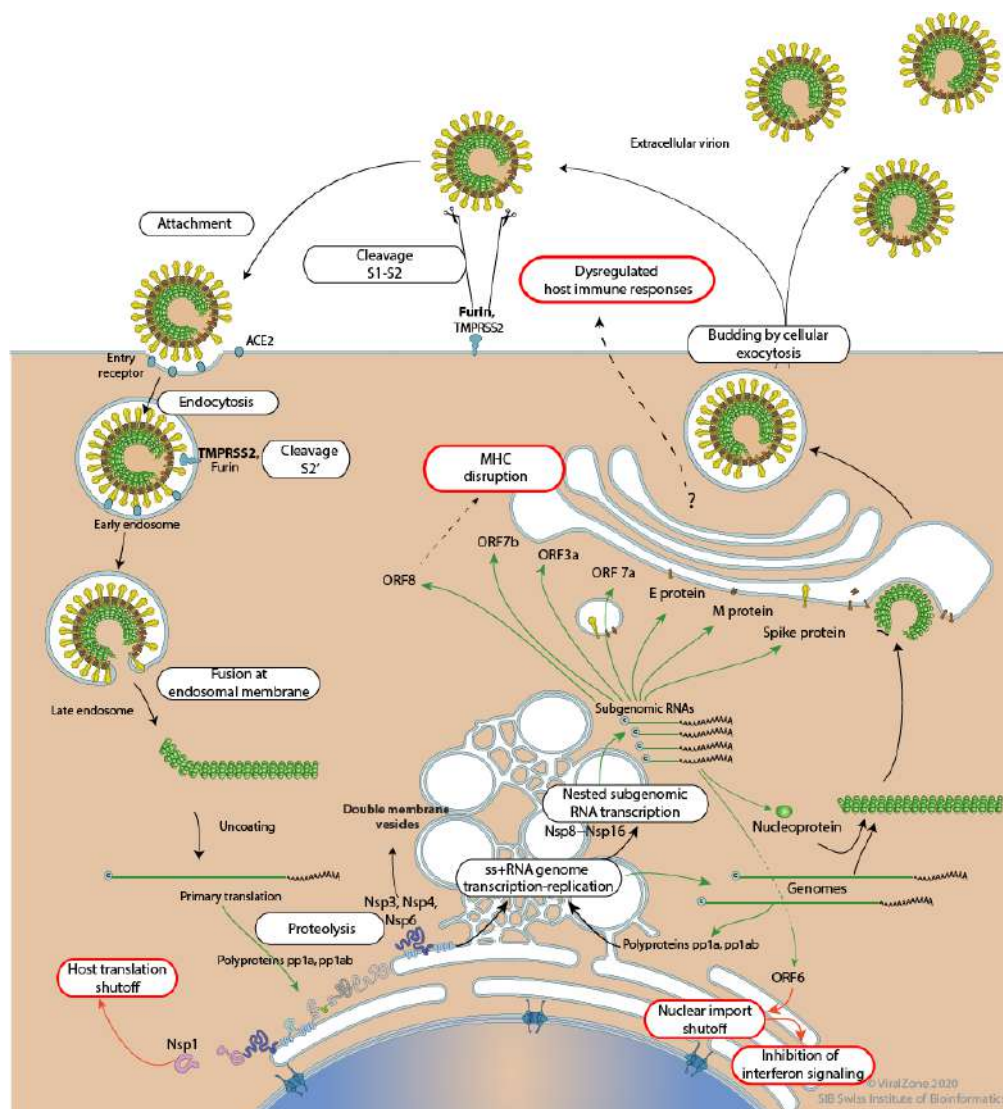


Figura 4. Replicação viral dos coronavírus. Fonte: ViralZone 2020. Fonte: <https://viralzone.expasy.org/9096>

1.4 Referências

1. Rolling updates on coronavirus disease (COVID-19) [Internet site] World Health Organization [Acesso 2020 Set 18]. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>.
2. Zehra Z, Luthra M, Siddiqui SM, Shamsi A, Gaur N, Islam A. Corona virus versus existence of human on the earth: A computational and biophysical approach. *Int. J. Biol. Macromol.* 2020; 161:271-81. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2020.06.007.
3. Louten, J. Virus Structure and Classification. In: Louten J, editor. *Essential Human Virology*. Academic Press: Elsevier; 2017. p.19-29 DOI:10.1016/b978-0-12-800947-5.00002-8.
4. Ryu WS. Other Positive-Strand RNA Viruses. In: RYU WS, editor. *Molecular Virology of Human Pathogenic Viruses*. Academic Press: Elsevier; 2017. p.177-184.

DOI:10.1016/b978-0-12-800838-6.00013-8.

5. Burrell CJ, Howard CR, Murphy FA. Coronaviruses In: Burrell CJ, Murphy FA, editores Fenner and White's Medical Virology, Academic Press: Elsevier; 2017 437-446. DOI:10.1016/b978-0-12-375156-0.00031-x.

6. Betacoronavirus [Internet site]. Viralzone [Acesso 2020 Set 18]. Disponível em: <https://viralzone.expasy.org/764?outline=all_by_species>.

7. Berman JJ. Viruses. In: Berman JJ, editor. Taxonomic Guide to Infectious Diseases, Academic Press: Elsevier; 2019. p.263-319. DOI:10.1016/b978-0-12-817576-7.00007-9.

8. Taxonomy [Internet site]. International Committee on Taxonomy of Viruses/ ICTV [Acesso 2020 Set 18]. Disponível em <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>.

9. Paraskevis D, Kostaki EG, Magiorkinis G, Panayiotakopoulos G, Sourvinos G, Tsiodras S. Full-genome evolutionary analysis of the novel corona virus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event. Infect. Genet. Evol. 2020; 79:104212. DOI:10.1016/j.meegid.2020.104212.

10. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, Zhang YZ. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. Nature. 2020; 579:265-9 DOI:10.1038/s41586-020-2008-3.

11. Korsman SNJ, Van ZGU, Nutt L, Andersson MI, Preiser W. Human Coronaviruses. In: Korsman SNJ, Van ZGU, Nutt L, Andersson MI, Preiser W, editores. Virology. Churchill Livingstone:Elsevier 2012 p.94-95. DOI:10.1016/b978-0-443-07367-0.00040-9.

12. Eckerle LD, Becker MM, Halpin RA, Li K, Venter E, Lu X, Denison MR. Infidelity of SARS-CoV Nsp14-Exonuclease Mutant Virus Replication Is Revealed by Complete Genome Sequencing. PLoS Pathog. 2010; 6(5):e1000896. DOI:10.1371/journal.ppat.1000896.

13. Peiris JSM. Coronaviruses. Medical Microbiology. 2012; 587-93. DOI:10.1016/b978-0-7020-4089-4.00072-x.

14. Corman VM, Muth D, Niemeyer D, Drosten C. (2018). Hosts and Sources of Endemic Human Coronaviruses. Adv. Virus Res. 2018; 100:163-88 DOI:10.1016/bs.aivir.2018.01.001.

15. Guan Y. Isolation and Characterization of Viruses Related to the SARS Coronavirus from Animals in Southern China. Science. 2003;302(5643):276-8. DOI:10.1126/science.1087139.

16. Yin C. Genotyping coronavirus SARS-CoV-2: methods and implications. *Genomics*. 2020; 112(5):3588–96.
17. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019 nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol.* 2020; 5(4):536–44.
18. Chen Y, Liu Q, Guo D, Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis, *J. Med. Virol.* 2020; 92:418–423.
19. Schubert K, Karousis ED, Jomaa A, Scaiola A, Echeverria B, Gurzeler LA, et al. SARS-CoV-2 Nsp1 binds the ribosomal mRNA channel to inhibit translation. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2020; doi.org/10.1038/s41594-020-0511-8.
20. Serrano P, Johnson MA, Chatterjee A, Neuman BW, Joseph JS, Buchmeier MJ, et al. Nuclear magnetic resonance structure of the nucleic acid-binding domain of severe acute respiratory syndrome coronavirus nonstructural protein 3, *J. Virol.* 2009; 83(24):12998–13008.
21. Lei J, Kusov Y, Hilgenfeld R. Nsp3 of coronaviruses: structures and functions of a large multi-domain protein. *Antivir. Res.* 2018; 149:58–74.
22. Anand K, Ziebuhr J, Wadhwani P, Mesters JR, Hilgenfeld R. Coronavirus main proteinase (3CLpro) structure: basis for design of anti-SARS drugs. *Science*. 2003; 300(5626): 1763–1767.
23. Kim Y, Lovell S, Tiew KC, Mandadapu SR, Alliston KR, Battaile KP, et al. Broad-spectrum antivirals against 3C or 3C-like proteases of picornaviruses, noroviruses, and coronaviruses. *J. Virol.* 2012; 86(21):11754–11762.
24. Nguyen DD, Gao K, Wang R, Wei G. Machine intelligence design of 2019-nCoV drugs. *bioRxiv*. 2020.
25. Angelini MM, Akhlaghpour M, Neuman BW, Buchmeier MJ. Severe acute respiratory syndrome coronavirus nonstructural proteins 3, 4, and 6 induce double-membrane vesicles. *MBio*. 2013; 4(4).
26. Te Velthuis AJ, van den Worm SH, Snijder EJ. The SARS-coronavirus nsp7+ nsp8 complex is a unique multimeric RNA polymerase capable of both de novo initiation and primer extension. *Nucleic Acids Res.* 2012; 40(4):1737–1747.
27. Prentice E, McAuliffe J, Lu X, Subbarao K, M.R. Denison Identification and characterization of severe acute respiratory syndrome coronavirus replicase proteins. *J. Virol.*, 78 (18) (2004), pp. 9977–9986.

28. Li KF, Wu H, Yan H, Ma S, Wang L, Zhang M, et al. T cell responses to whole SARS coronavirus in humans. *J. Immunol.* 2008; 181(8):5490-5500.
29. Marra MA, Jones SJ, Astell CR, Holt RA, Brooks-Wilson A, Butterfield YS, et al. The genome sequence of the SARS-associated coronavirus. *Science.* 2003; 300(5624):1399-1404.
30. Oliveira BA, Oliveira LC, Sabino EC, Okay TS. SARS-CoV-2 and the COVID-19 disease: a mini review on diagnostic methods. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo.* 2020; 62:e44.
31. 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).
32. Wong SK, Li W, Moore MJ, Choe H, Farzan M. A 193-amino acid fragment of the SARS coronavirus S protein efficiently binds angiotensin-converting enzyme 2. *J. Biol. Chem.* 2004; 279(5):3197-3201.
33. Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah N, Decroly E. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antivir. Res.* 2020; 176:104742.
34. Liu J, Sun Y, Qi J, Chu F, Wu H, Gao F, et al. The membrane protein of severe acute respiratory syndrome coronavirus acts as a dominant immunogen revealed by a clustering region of novel functionally and structurally defined cytotoxic T-lymphocyte epitopes. *J. Infect. Dis.* 2010; 202(8):1171-1180.
35. He R, Leeson A, Ballantine M, Andonov A, Baker L, Dobie F, et al. Characterization of protein-protein interactions between the nucleocapsid protein and membrane protein of the SARS coronavirus. *Virus Res.* 2004; 105(2):121-125.
36. Romano M, Ruggiero A, Squeglia F, Maga G, Berisio R. A Structural View of SARS-CoV-2 RNA Replication Machinery: RNA Synthesis, Proofreading and Final Capping. *Cells.* 2020; 9(1267):1-22.
37. Coronavirus life-cycle [Internet site]. Viralzone [Acesso 2020 Set 28]. Disponível em: <https://viralzone.expasy.org/9096>.

2. Resposta à Infecção: Atividade Imunológica na COVID-19

Autores: Ludmilla Louise Cerqueira Maia Prates, Diego Patrick Soares Lopes, Guilherme Moreira Pimenta, Marileia Chaves Andrade



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 Unimontes.



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.



Guilherme Moreira Pimenta

Biólogo, em 2015 graduou-se Bacharel em Ciências Biológicas com ênfase em Biotecnologia pela Universidade Estadual de Montes Claros (Unimontes), em 2018 concluiu o Mestrado em Biotecnologia pelo Programa de Pós-graduação em Biotecnologia (PPGB/Unimontes). Atualmente é aluno de Doutorado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde (PPGCS/Unimontes) e Pesquisador no Hospital Universitário Clemente de Faria.



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.

2.1 Imunopatogênese da COVID-19

Os coronavírus compreendem uma grande família de vírus comuns, envelopados, senso positivos (sentido positivo de leitura), com RNA simples e capazes de infectar animais e humanos. Com base em características genotípicas e sorológicas os coronavírus podem ser subdivididos em 4 gêneros: *Alpha*-, *Beta*-, *Gamma*-, e Deltacoronavirus, dos quais são de relevância para os humanos os AlfaCoVs e BetaCoVs, sendo os vírus SARS CoV 1, SARS CoV 2 e o MERS CoV relevantes integrantes desse último gênero¹. Desde final de 2019 quando os primeiros casos de COVID-19 (Doença do Coronavírus 2019) foram notificados na China, o vírus SARS-CoV-2 (Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2) atingiu praticamente todo o globo terrestre, infectando mais de 30 milhões de pessoas e ceifando a vida de quase 1 milhão².

A transmissão SARS-CoV-2 ocorre, como em outros coronavírus respiratórios, através do contato com gotículas respiratórias e em casos raros há possibilidade de infecção pela rota oral-fecal. O mecanismo de infecção envolve o reconhecimento de células que expressam em sua superfície receptores da enzima conversora da angiotensina do tipo II (ECA II) e a proteína serina TMPRSS2 (serina protease transmembranar tipo II) que envolvem células do trato respiratório, tais como células epiteliais, células do endotélio alveolar, células do endotélio vascular e macrófagos residentes. Os receptores da ECA II são reconhecidos e usados como ponto de atracagem pelos vírus, enquanto a protease serina TMPRSS2 cliva a proteína viral Spike (S) em S1/S2, sendo S2 responsável pela fusão com a membrana celular e internalização viral (*Figura 1*). Uma vez no interior das células do hospedeiro, estudos com SARS-CoV e MERS-CoV mostraram a capacidade de inativação de importantes vias de reconhecimento viral de detecção intracelular, como é o caso das vias RIG I e IRF3/7 direcionando para uma ineficiente produção de interferons do tipo I e aumento da atividade do fator de transcrição gênico inflamatório NF-κB, tendo como resultado aumento da morte celular, inflamação exacerbada e a tempestade de citocinas. Essas ações observadas nos SARS-CoV-1 e MERS-CoV podem ser também desenvolvidas pelo SARS-CoV-2 ³⁻⁶.

A resposta imune contra os vírus é bastante heterogênea, flutuando de completa recuperação frente à infecção, como no caso da infecção por vírus influenza, até casos severos como o vírus da hepatite B, onde a resposta imune é relacionada com grandes danos ao hospedeiro. A fisiopatologia da infecção

pelo SARS-CoV-2 ainda não é bem esclarecida e enfrenta falta de dados sobre indivíduos assintomáticos que seriam capazes de respostas mais eficazes, conhecimento escasso sobre a dinâmica contribuição de linfócitos no sangue periférico de pacientes com a doença em progressão, e ausência de dados sobre os mecanismos reguladores ^{3,7}. A idade e o gênero parecem ter relação com o melhor decurso ante o SARS-CoV-2, uma vez que resposta antiviral eficaz em crianças/adolescentes e mulheres é observada possivelmente pelo envolvimento de respostas mais amplas, em especial envolvendo as células B, aumento das células T CD4+, menor expressão da proteína serina TMPRSS2 e ECA II nos pulmões, além de super expressão de TLR8, TLR7, CD40L, e CXCR3 que combinados favorecem importantes mecanismos antivirais ⁸⁻¹¹.

A imunopatogênese parece envolver mecanismos da infecção associados à morte de células pulmonares infectadas que desencadeiam uma resposta inflamatória local com recrutamento de macrófagos, monócitos, neutrófilos e linfócitos. Células epiteliais pulmonares e macrófagos alveolares residentes reconhecem padrões moleculares associados a patógenos e há ativação de vias pro-inflamatórias intracelulares que resulta na liberação de uma onda de citocinas inflamatórias como IL-6, IFN- γ , MCP1

e IP-10 que atraem ainda mais monócitos, linfócitos T e linfócitos B para o sítio de infecção. Esse recrutamento de células imunes para as vias aéreas pode estar relacionado com a linfopenia observada na infecção por SARS-CoV-2³. Em muitos pacientes esse mecanismo é relacionado com a remoção dos vírus e sua recuperação, mas alguns pacientes evoluem para uma resposta imune desregulada contribuindo para uma ampla inflamação pulmonar. Pacientes com infecção severa exibem altos níveis de citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento e diferenciação celular, tais como IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, IP-10, MCP-1, MIP-1 α e TNF, além de IL-6 que tem seus níveis em constante elevação ^{12,13}.

Linfócitos T são importantes na infecção pelo SARS-CoV-2, e ativação efetiva de ambas populações, CD4+ e CD8+, são intimamente relacionadas ao controle da infecção. As células T CD4+ direcionam a produção



entrada do SARS-CoV-2 na célula hospedeira inicia-se após a ligação da proteína spike (S) à enzima conversora de angiotensina tipo II (ECA II) nas células hospedeiras, com o auxílio da TMPRSS2. Depois da ligação ocorre uma mudança conformacional na proteína S, facilitando a endocitose viral e a fusão com a membrana da célula hospedeira. Ocorre a liberação do RNA genômico viral, que é traduzido na proteína polimerase SARS-CoV-2, que inicia a replicação de + ssRNA para -ssRNA e ainda produz uma série de mRNAs genômicos e subgenômicos (proteína de o pico (S), envelope (E), membrana (M) e proteínas do nucleocapsídeo (N)). As proteínas translacionais S, M e E de RNA subgenômico resultantes são levadas para a membrana do retículo endoplasmático da célula hospedeira e combinadas com a proteína do nucleocapsídeo (N), no compartimento intermediário RE-Golgi (ER- Golgi Intermediate compartment, ERGIC) para formar vírions maduros que são levados através de vesículas de Golgi para fora da célula por exocitose. Produzido pelos autores no BioRender.

2.2 Evasão da atividade imunológica pelo SARS-CoV-2

O entendimento sobre a dinâmica da COVID-19 em humanos, bem como seu impacto a curto e longo prazo ainda estão sendo esclarecidos. Entretanto sabe-se que o SARS-CoV-2 entra nas células humanas através do receptor ECAII. O vírus SARS-CoV-2 apresenta quatro proteínas diferentes: envelope (proteína E), proteína Spike (proteína S), membrana (proteína M) e nucleosídeo (proteína N) e uma fita de RNA. A entrada do SARS-CoV-2 a células humanas ocorre quando a proteína Spike (S) sofre clivagem pela TMPRSS2 (serina protease transmembranar tipo II) se liga aos receptores ECA2 e à própria TMPRSS2, na parede celular externa. Em seguida, o vírus libera sua fita de RNA, que é traduzida em proteína e forma mais fitas de RNA.

Os RNAs virais são identificados pelo sistema imunológico inato por meio de três grupos de receptores de reconhecimento de padrões: receptores semelhantes a RIG-I (RLRs), receptores semelhantes a NOD (NLRs) e receptores semelhantes a Toll (TLRs), que estimulam a produção de interferon (IFN) e desencadeiam efetores antivirais, como células T CD8 +, células Natural Killer (NK) e macrófagos^{14,15}. A infecção por SARS-CoV-2 ocorre com a replicação viral rápida e robusta com geração tardia de IFN, resultando em respostas inflamatórias desproporcionais do hospedeiro, provocando graves alterações pulmonares^{16,17}. Esse retardo na produção dos interferons (IFN) antivirais, alfa e beta, é o principal mecanismo de evasão do SARS-CoV-2 da ação do sistema imune, favorecendo assim uma rápida replicação do coronavírus nas células do epitélio respiratório do pulmão, os pneumócitos. Estudos realizados relatam que as proteínas do SARS-CoV-2: NSP1, NSP3, NSP12, NSP13, NSP14, ORF3, ORF6 e M são

responsáveis por inibir a ativação do promotor gênico relacionado à síntese de IFN- β , favorecendo a severidade dos casos de COVID-19. Na maioria dos indivíduos infectados com o SARS-CoV-2 a atividade imunológica é eficiente e consegue eliminar o vírus, com pouca ou nenhuma sintomatologia, entretanto em casos clínicos graves de COVID-19, ocorre um desequilíbrio inflamatório, com aumento da produção local e sistêmica de citocinas pró-inflamatórias (tempestade de citocinas), ocasionando aumento do recrutamento de leucócitos para vários órgãos, principalmente no pulmão, contribuindo para a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA)^{18,19}.

2.3 Tempestade de citocinas ou síndrome de liberação de citocinas na COVID-19

O termo “tempestade de citocinas” foi usado pela primeira vez em 1993 num artigo publicado sobre a doença do enxerto contra o hospedeiro²⁰. Relatos sobre o uso do termo na pesquisa de doenças infecciosas começou no início do ano 2000 em relatórios sobre citomegalovírus²¹, linfo-histiocitose hemofagocítica associada ao vírus Epstein-Barr²², vírus influenza²³ e coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV)²⁴. Esse fenômeno também é conhecido como síndrome de liberação de citocinas (CRS, *Cytokine Release Syndrome*). A tempestade de citocinas ocorre quando o sistema imune é superativado, seja por etiologia infecciosa, medicamentosa, ou mesmo em condições autoimunes^{25,26}. As respostas inflamatórias graves induzidas por uma tempestade de citocinas começam localmente e se espalham por todo o corpo através da circulação sistêmica, causando danos colaterais em vários tecidos²⁷. Episódios de tempestade de citocinas são característicos nas infecções pelos coronavírus humanos, como observado nas infecções por SARS-CoV, MERS-CoV e atualmente pelo SARS-CoV-2.

Estudos realizados em pacientes com COVID-19 sistematicamente têm associado a tempestade de citocinas com a gravidade da doença, associado à linfopenia (redução na contagem de linfócitos e células NK), além da elevação de marcadores moleculares não-imunes de inflamação, como a proteína C reativa (CRP, *C Reactive Protein*), ferritina e procalcitonina²⁸. Não se conhece todo o processo (mecanismo, “gatilho” e consequências) da tempestade de citocinas, entretanto a partir de um compilado de estudos usando modelos *in vivo* (modelos animais) e *in vitro*, tem-se informações importantes para fazer proposições. O SARS-CoV-2 retarda as respostas antivirais de IFN tipo I (alfa e beta),

possibilitando replicação inicial rápida e robusta do vírus. Portanto, muitas proteínas e material genético do vírus serão liberados para o microambiente pulmonar e representam padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs, pathogen-associated molecular pattern), que por sua vez se ligam a receptores padrões nas células epiteliais, células endoteliais e, principalmente em células da imunidade inata, macrófagos e células dendríticas residentes em tecidos, induzindo ativação de vias intracelulares de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-6, proteína 10 induzida por interferon (IP-10), IFN- γ , IL-2, proteína inflamatória de macrófago 1 α (MIP1 α), MIP1 β , proteína quimioatraente de monócito 1 (MCP1), fator estimulador de colônia de granulócitos (G-CSF) e TNF- α . Macrófagos e células dendríticas ativados medeiam a produção excessiva de citocinas e quimiocinas iniciando a tempestade de citocinas.

As quimiocinas atraem mais células inflamatórias que migram dos vasos sanguíneos para os pulmões, e essas células intensificam a tempestade de citocinas ao liberarem mais quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias adicionais, estabelecendo assim um ciclo de retroalimentação pró-inflamatório. As citocinas são proteínas de baixo peso molecular e possuem ações autócrinas, parácrinas e endócrinas, nesse caso, porque alcançam

a circulação sanguínea e outros órgãos, causando danos sistêmicos. O recrutamento de neutrófilos, macrófagos, monócitos, e linfócitos T CD4+ e T CD8+ não apenas controlam o crescimento viral, mas esse exacerbado recrutamento celular também induz danos na barreira vascular e capilar devido ao extenso processo inflamatório que por conseguinte direciona a dano alveolar difuso que pode gerar falha multiorgânica e culminar com o óbito do paciente. A lesão pulmonar é uma consequência da tempestade de citocinas e da intensa atividade de células inflamatórias, principalmente neutrófilos, podendo evoluir para lesão pulmonar aguda ou a Síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). A SDRA que leva a baixos níveis de saturação de oxigênio é uma das principais causas de mortalidade na COVID-19²⁹ (*Figura 2*).

A IL-6 é uma citocina com funções pleiotrópicas (autoimunidade, regulação metabólica, inflamação e resposta de fase aguda), responsável pela modulação de defesa do hospedeiro através de uma série de mecanismos de estimulação imunológica: controle de monócitos e sua diferenciação em macrófagos, modulação da diferenciação de células B dependente de antígeno, aumento da produção de IgG pelas células B e promoção de resposta Th2 pela inibição da polarização Th1. Os efeitos da IL-6

são específicos ao contexto e podem ser pró-inflamatórios e anti-inflamatórios. Por sua vez, a expressão não controlada de IL-6 leva a danos inflamatórios profundos às células do hospedeiro³⁰. Em estudos com pacientes com SARS-CoV-2 observou-se níveis elevados de IL-6^{30,31}, os quais correlaciona essa interleucina como um importante marcador de agravamento da COVID-19, e está relacionada ao recrutamento de linfócitos T auxiliares 17 (Th17), que exacerbam as respostas inflamatórias após a ativação. Níveis elevados de IL-6 também podem contribuir para o aumento das células neutrófilas e diminuição dos linfócitos. Claramente, a IL6 pode impactar no desenvolvimento de SDRA em pacientes com COVID-19. Evidências sugerem o papel da IL-6 como mediador central de toxicidade na síndrome de liberação de citocinas (SRC)³². Os dados reforçam que uma deterioração rápida e grave durante a infecção por SARS-CoV-2 na COVID-19 está associada à síndrome de tempestade de citocinas^{31,33}.

O dano ao tecido colateral, falência de órgãos e desfechos desfavoráveis de pessoas com COVID-19 e suas respostas inflamatórias descontroladas associadas compartilham semelhanças com SARS e MERS. Em pacientes com SARS grave, os níveis séricos de IFN- γ , IL-1, IL-6, IL-12, TGF- β , MCP-1 e IL-8 foram mais elevados do que os pacientes com sintomas leves a moderados^{34,35}. Os níveis de IL-1 β , IL-6 e IL-8 também estavam aumentados nos pacientes gravemente infectados por MERS-CoV³⁶. As concentrações de IL-2R, IL-8, TNF α e IL-6 são significativamente maiores em pacientes falecidos (72,0 (35,6-146,8) pg/mL) do que em pacientes recuperados (13,0 (4,0-26,2) pg/mL), semelhante a ocorrência de sepse, na qual quimiocinas específicas (incluindo IL-6, IL-8 e IFN- γ), CCL2, CCL3 e CXCL10, estão envolvidas nos estágios iniciais³⁷.

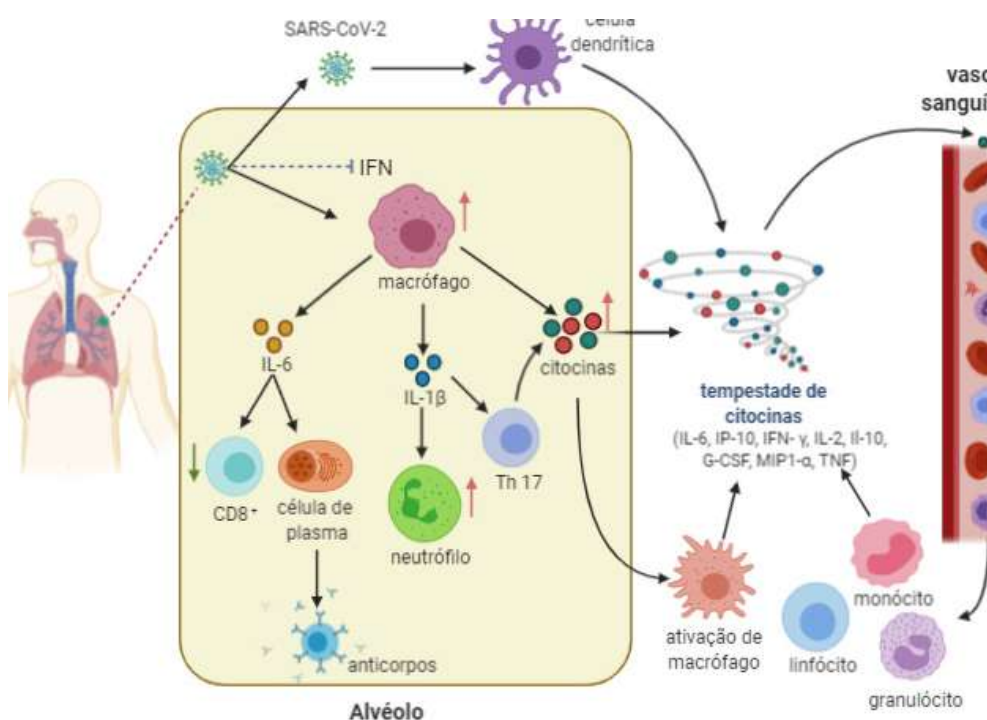


Figura 2: Infecção por SARS-CoV-2: resumo da ativação de macrófagos e produção de citocinas contribuindo para uma tempestade de citocinas. Modelo conceitual da resposta imune do hospedeiro e imunopatologia durante infecção por SARS-CoV-2. O SARS-CoV-2 atenua as respostas antivirais de IFN tipo I, o que resulta em replicação viral descontrolada ativando macrófagos residentes em tecidos para liberar citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, incluindo interleucina 6 (IL-6), proteína induzida por IFN gama 10 (IP-10), IFN gama (IFN- γ), IL-2, IL-10, proteína inflamatória de macrófago 1 α (MIP1 α), MIP1 β , proteína quimioatraente de monócito 1 (MCP1), fator estimulador de colônia de granulócitos (G-CSF) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). A produção das citocinas IL-6 e IL-1 β recruta neutrófilos e células T CD8 +, que não apenas controlam o crescimento viral, mas também induzem danos aos tecidos, levando a inundação e consolidação alveolar (síndrome do desconforto respiratório agudo). A IL-6 pode recrutar células T auxiliares do tipo 17 (Th17), que exacerbam as respostas inflamatórias após a ativação. A IL-6 também recruta células T auxiliares foliculares (TFH) e células B / células plasmáticas, que produzem anticorpos específicos para SARS-CoV-2. Macrófagos ativados por citocinas e quimiocinas e células dendríticas infectadas por vírus medeiam a produção extensiva de citocinas e quimiocinas adicionais, que eventualmente inicia uma chamada tempestade de citocinas. As quimiocinas atraem mais células inflamatórias que migram dos vasos sanguíneos para os pulmões, e essas células intensificam a tempestade de citocinas ao liberar quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias adicionais, estabelecendo assim um ciclo de feedback pró-inflamatório. Produzido pelos autores no BioRender. Adaptado de Frederiksen et al., 2020 (29).

2.4 Perspectivas Terapêuticas na COVID-19: Medicamentos

Até o presente momento não há um tratamento universal, consensual e eficaz para a COVID-19, há muitos medicamentos em teste e, em sua maioria, a melhora clínica está intimamente ligada à gravidade. Os glicocorticoides (GCs) são hormônios endógenos essenciais para a homeostase do organismo. São secretados na corrente sanguínea após a ativação do eixo HPA (hipotálamo-hipófise-adrenal)³⁸. Citocinas inflamatórias liberadas na infecção, incluindo IL-6, TNF- α e IL-1, ativam o eixo HPA e induzem a produção de GCs endógenos^{39,40}. Devido aos seus efeitos anti-inflamatórios, os GCs sintéticos também são amplamente usados na prática clínica. A dexametasona demonstrou melhorar a sobrevivência em pacientes com COVID-19. Contudo, é extremamente importante projetar terapias com GCs que permitam o equilíbrio entre a supressão da resposta imune hiperativa e a disseminação da infecção viral⁴¹. É importante ressaltar que a utilização de GC têm eficácia quando o paciente se encontra na fase de imunopatogênese, e o esquema terapêutico deve levar em consideração a quantidade e o tempo de administração para não correr o risco prejudicar a imunocompetência do organismo.

A utilização de cloroquina/hidroxicloroquina, apesar de muito controversa pela falta de dados dos benefícios sobrepondo danos, alguns países incluindo o Brasil e os Estados Unidos, preconizam como tratamento e profilaxia da COVID-19. Um ensaio randomizado recente mostrou que a cloroquina/hidroxicloroquina

podem melhorar os sintomas da pneumonia e diminuir a progressão para condições graves ou críticas⁴², mas outros estudos não relataram benefícios⁴³⁻⁴⁵ ou mesmo evidenciaram eventos adversos indesejáveis, principalmente no que diz respeito à função cardíaca de pacientes com COVID-19, podendo causar cardiotoxicidade, especialmente com uso em altas doses^{46,47} e ainda levando a alterações mais indesejáveis em função da interação com outros medicamentos, uma vez que os pacientes, principalmente idosos, estão em situação de polimedicação. Desse modo, estudos mais robustos, com maior casuística e controlados são necessários para avaliar a eficácia e a segurança da cloroquina/hidroxicloroquina na COVID-19⁴⁸.

A ivermectina é um agente anti-helmíntico bem conhecido desde o final da década de 1970, investigações subsequentes apontaram sua atividade antiviral de amplo espectro contra vírus de RNA e DNA. Sua eficácia contra certos flavivírus (dengue, encefalite japonesa e vírus da encefalite transmitida por carrapatos) e o vírus chikungunya foi demonstrada *in vitro*, desde então, sua atividade foi avaliada em outras novas infecções virais e recentemente, sua eficácia foi reconhecida na eliminação do coronavírus *in vitro*⁴⁹. Reduzindo a carga viral de SARS-CoV-2 por um fator de 5.000 em 48 horas⁵⁰. A ivermectina inibe seletivamente a proteína transportadora importina α / β do hospedeiro, diminuindo a translocação da proteína do nucleocapsídeo (NCP) de SARS-CoV-2 do citoplasma para o núcleo, a distribuição alterada da NCP interrompe a propagação e a sobrevivência viral⁵⁰. Ensaios clínicos atuais têm utilizado a ivermectina em dose que varia de 200 a 1200 mcg / kg de peso corporal, por 3 a 7 dias, com resultados promissores tanto em termos de sintomatologia quanto na redução da carga viral⁵¹. Mesmo que o resultado de estudos preliminares forneça esperança para a utilização da ivermectina em ambiente clínico, uma avaliação adicional com ensaios clínicos randomizados é necessária para verificação de sua eficácia⁵².

2.5 Perspectivas Terapêuticas na COVID-19: Imunoterapia

Com a conclusão do projeto genoma humano, um terceiro tipo de interferons denominado lambda (IFN λ) foi identificado. Em humanos, compreende quatro membros, IFN λ 1/IL-29, IFN λ 2/IL-28A, IFN λ 3/IL-28B e IFN λ 4⁵³. O IFN- λ ativa as células epiteliais, reduz a atividade pró-inflamatória mediada por macrófagos⁵⁴,

e inibe o recrutamento de neutrófilos para os locais de inflamação⁵⁵. Uma vez que os coronavírus infectam primariamente células epiteliais alveolares, a ação do IFN- λ em ativar genes antivirais em células epiteliais sem superestimular o sistema imune, seria de grande importância no controle inicial da infecção, podendo ter um importante papel terapêutico. Em alguns estudos foram administradas as formas peguiladas (recombinantes) e não peguiladas de IFN- λ para o tratamento de infecções pelos coronavírus humanos (HCoV, Human Coronavirus), mas a eficácia variou significativamente devido à aplicação de diferentes regimes de tratamento⁵⁶⁻⁵⁸.

A citocina TNF (Fator de necrose tumoral) é uma importante citocina inflamatória que é também relacionada ao desencadeamento da tempestade de citocinas. Ela se liga a receptores em várias células induzindo vias intracelulares que vão desencadear a produção de citocinas pro-inflamatórias. Em camundongos, a neutralização da atividade do TNF ou mesmo a perda da expressão do receptor na membrana celular, fornece proteção contra a morbidade e mortalidade induzidas por SARS-CoV-2⁵⁹. No entanto, em estágios mais avançados da infecção, o TNF não foi detectado^{17,60} no soro de pacientes com infecção pelo SARS-CoV-2. Atualmente, os bloqueadores de TNF não são

amplamente estudados como imunoterapia da COVID-19, mas a constatação de sua eficácia é sugestiva para uma investigação mais aprofundada⁶¹.

A ulinastatina, uma glicoproteína extraída e purificada da urina humana, inibe a atividade de várias enzimas proteolíticas e tem sido amplamente utilizada para o tratamento da pancreatite aguda⁶². Ensaios demonstraram que a ulinastatina é um importante agente anti-inflamatório e antioxidante, sendo usada clinicamente como um potencial tratamento para o choque circulatório, sepse grave e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA)^{63,64}. Seu papel está associado à imunomodulação por reduzir os níveis de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-6 e IFN- γ , e elevar o nível de citocinas anti-inflamatórias, como a IL-10⁶⁵. Estudos em animais mostram que o efeito anti-inflamatório da ulinastatina em altas doses é equivalente ao dos glicocorticoides⁶⁶, mas sem inibir as funções imunológicas, e sim, induzindo modulação. Portanto, a ulinastatina tem grandes perspectivas de aplicação no tratamento de COVID-19⁶¹.

A esfingosina-1-fosfato (S1P) é um esfingolípido sinalizador bioativo, encontrado na circulação e na maioria dos tecidos⁶⁷. É derivado da reciclagem de esfingolípídios

humanos endógenos e do metabolismo de produtos de origem animal contendo esfingolipídios. S1P ativa cinco receptores acoplados à proteína G (S1PR1-5). As células T expressam receptores acoplados à proteína G que se ligam a S1P e sua circulação depende de gradientes de S1P⁶⁸. A esfingosina-1-fosfato promove a síntese e secreção de citocinas⁶⁹. As vias de sinalização do receptor S1P inibem a destruição tecidual associada às respostas imunes inatas e adaptativas⁷⁰. Em modelos animais infectados pelo vírus da influenza, a transdução de sinal do receptor S1P modulou as respostas inflamatórias de células endoteliais respiratórias⁷¹. Portanto, os agonistas de S1P surgem como potenciais drogas terapêuticas para reduzir as respostas de citocinas e quimiocinas em pacientes com HCoVs com respostas imunes exacerbadas⁶¹.

2.6 Referências

1. Lu G, Wang Q, Gao GF. Bat-to-human: spike features determining 'host jump' of coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and beyond. *Trends Microbiol.* 2015;23(8):468-78.
2. WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report-114. 2020.
3. Tay MZ, Poh CM, Renia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(6):363-74.
4. Zhou Pea. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579:270-3.
5. Zhao Yea. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCov. Preprint at bioRxiv. 2020.
6. Wong SK, Li, W., Moore, M. J., Choe, H. & Farzan, M. A 193-amino acid fragment of the SARS coronavirus S protein efficiently binds angiotensin-converting enzyme 2. *J Biol Chem.* 2004;279:3197-201.
7. Chu KHea. Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome. *Kidney Int.* 2005;67:698-705.
8. Perlman S DA. Immunopathogenesis of coronavirus infections: implications for SARS. *Nat Rev Immunol.* 2005;5:917-27.
9. Conti P YA. Coronavirus COV-19/SARS-COV-2 affects women less than men: clinical response to viral infection. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2020;34.

10. Hoffmann MK-W, H.; Schroeder, S.; Krüger, N.; Herrler, T.; Erichsen, S.; Schiergens, T.S.; Herrler, G.; Wu, N.-H.; Nitsche, A.; et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181:271-80.
11. Enrico Maggi M, Giorgio Walter Canonica, MD, and Lorenzo Moretta, MDa. COVID-19: Unanswered questions on immune response and pathogenesis. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL*. 2020;146(1).
12. Huang Cea. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395: 497-506
13. Zhang Bea. Clinical characteristics of 82 death cases with COVID-19. Preprint at medRxiv. 2020.
14. Nelemans, T.; Kikkert, M. Viral innate immune evasion and the pathogenesis of emerging RNA virus infections. *Viruses* 2019, 11, 961.
15. Fehr, A.R.; Channappanavar, R.; Perlman, S. Middle East respiratory syndrome: Emergence of a pathogenic human coronavirus. *Annu. Rev. Med.* 2017, 68, 387-399.
16. Kindler, E.; Thiel, V. SARS-CoV and IFN: Too little, too late. *Cell Host Microbe*. 2016, 19, 139-141.
17. Channappanavar, R.; Fehr, A.R.; Vijay, R.; Mack, M.; Zhao, J.; Meyerholz, D.K.; Perlman, S. Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice. *Cell Host Microbe*. 2016, 19, 181-193.
18. Machhi J, Herskovitz J, Senan AM, Dutta D, Nath B, Oleynikov MD, et al. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2020;15(3):359-86.
19. Zhang B ZX, Zhu C, Feng F, Qiu Y, Feng J, Jia Q, Song Q, Zhu B, Wang J. Immune phenotyping based on neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19. medRxiv. 2020.
20. Ferrara JL AS, Gilliland DG. Cytokine storm of graft-versus-host disease: a critical effector role for interleukin-1. *Transplant Proc*. 1993;25((1 Pt 2)):1216-7.
21. SM Barry MJ, G Janossy. Cytopathology or immunopathology? The puzzle of cytomegalovirus pneumonitis revisited. *Bone Marrow Transplantation*. 2000;26: 591-7.
22. S I. Clinical features and treatment strategies of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2002;44(3):259-72.

23. Rinsho. YSN. Influenza-associated encephalopathy—pathophysiology and disease mechanisms. *Nippon Rinsho*. 2003;61(11):1953-8.
24. Huang KJ, Su IJ, Theron M, Wu YC, Lai SK, Liu CC, et al. An interferon-gamma-related cytokine storm in SARS patients. *J Med Virol*. 2005;75(2):185-94.
25. Allegra A, Di Gioacchino M, Tonacci A, Musolino C, Gangemi S. Immunopathology of SARS-CoV-2 Infection: Immune Cells and Mediators, Prognostic Factors, and Immune-Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci*. 2020;21(13).
26. Shimabukuro-Vornhagen A, Godel P, Subklewe M, Stemmler HJ, Schlosser HA, Schlaak M, et al. Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):56.
27. Wang J, Jiang M, Chen X, Montaner LJ. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *J Leukoc Biol*. 2020;108(1):17-41.
28. Zhe Xu LS, Yijin Wang, Jiyuan Zhang, Lei Huang, Chao Zhang, Shuhong Liu, Peng Zhao, Hongxia Liu, Li Zhu, Yanhong Tai, Changqing Bai, Tingting Gao, Jinwen Song, Peng Xia, Jinghui Dong, Jingmin Zhao, Fu-Sheng Wang. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8:420-2.
29. Frederiksen LSF, Zhang Y, Foged C, Thakur A. The Long Road Toward COVID-19 Herd Immunity: Vaccine Platform Technologies and Mass Immunization Strategies. *Front Immunol*. 2020 Jul 21;11:1817. doi: 10.3389/fimmu.2020.01817. PMID: 32793245; PMCID: PMC7385234.
30. Arnaldez FI, O'Day SJ, Drake CG, et al. The Society for Immunotherapy of Cancer perspective on regulation of interleukin-6 signaling in COVID-19-related systemic inflammatory response. *J Immunother Cancer*. 2020;8(1):e000930. doi:10.1136/jitc-2020-000930.
31. Lee DWG, R.; Porter, D.L.; Louis, C.U.; Ahmed, N.; Jensen, M.; Grupp, S.A.; Mackall, C.L. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood* 2014;124:188-95.
32. Channappanavar RP, S. . Pathogenic human coronavirus infections: Causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017;39:529-39.
33. Mehta PM, D.F.; Brown, M.; Sanchez, E.; Tattersall, R.S.; Manson, J.J. COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395:1033-4.

34. Chien JY HP, Cheng WC, Yu CJ, Yang PC. Temporal changes in cytokine/chemokine profiles and pulmonary involvement in severe acute respiratory syndrome. *Respirology*. 2006;11:715-22.
35. Zhang Y LJ, Zhan Y, et al. . Analysis of serum cytokines in patients with severe acute respiratory syndrome. *Infect Immun*. 2004;74:4410-5.
36. Lau SKP LC, Chan KH, et al. Delayed induction of proinflammatory cytokines and suppression of innate antiviral response by the novel Middle East respiratory syndrome coronavirus: implications for pathogenesis and treatment. *J Gen Virol*. 2013;94:2679-90.
37. Hotchkiss RSM, L.L.; Opal, S.M.; Reinhart, K.; Turnbull, I.R.; Vincent, J.-L. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16045.
38. Oster Hea. The functional and clinical significance of the 24-hour rhythm of circulating glucocorticoids. *Endocr Rev* 2017;38:3-45.
39. Perlstein RS, Whitnall, M. H., Abrams, J. S., Mougey, E. H. & Neta, R. Synergistic roles of interleukin-6, interleukin-1, and tumor necrosis factor in the adrenocorticotropin response to bacterial lipopolysaccharide in vivo. *Endocrinology*. 1993;132: 946-52.
40. Rivier C, Chizzonite, R. & Vale, W. In the mouse, the activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by a lipopolysaccharide (endotoxin) is mediated through interleukin-1. *Endocrinology*. 1989;125:2800-5.
41. Quatrini L, & Ugolini, S. New insights into the cell-and tissue-specificity of glucocorticoid actions. *Cellular & Molecular Immunology*. 2020:1-10.
42. Chen Z HJ, Zhang Z, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv*. 2020.
43. Geleris J SY, Platt J, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2020.
44. Mahevas M TV-T, Roumier M, et al. No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalized for COVID-19 infection with oxygen requirement: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial. *medRxiv* 2020.
45. Tang W CZ, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients mainly with mild to moderate COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. *medRxiv*. 2020.
46. Fihn SD PE, Bradley SM. Caution needed on the use of chloroquine and hy-

droxychloroquine for coronavirus disease 2019. JAMA Netw Open. 2020;3.

47. Borba MGS VF, Sampaio VS, et al. Effect of high vs low doses of chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: a randomized clinical trial. JAMA Netw Open. 2020;3.

48. Zhong J, Tang, J., Ye, C., & Dong, L. The immunology of COVID-19: is immune modulation an option for treatment? The Lancet Rheumatology. 2020.

49. Gupta D, Sahoo AK, Singh A. Ivermectin: potential candidate for the treatment of Covid 19. Braz J Infect Dis. 2020; S1413e8670(20):30081e30087.

50. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. Antiviral Res. 2020;178:104787

51. Clinical Trials Registry- India. Randomised controlled trial of ivermectin in hospitalised patients with COVID19. Available from: <https://ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid%444196&EncHid%4&userName%4ivermectinCTRIUnique ID:C-TRI/2020/06/026001>

52. Millan-Oñate J, Millan W, Mendoza LA, Sánchez CG, Fernandez-Suarez H, Bonilla-Aldana DK, Rodriguez-Morales AJ. Successful recovery of COVID- 19 pneumonia in a patient from Colombia after receiving chloroquine and clarithromycin. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2020.

53. Andreakos E, Zanoni I, Galani IE (2019) Lambda interferons come to light: dual function cytokines mediating antiviral immunity and damage control. Curr Opin Immunol 56: 67 – 75.

54. Davidson S, McCabe, T. M., Crotta, S., Gad, H. H., Hessel, E. M., Beinke, S., ... & Wack, A. . IFN λ is a potent anti-influenza therapeutic without the inflammatory side effects of IFN α treatment. EMBO molecular medicine. 2016;8(9):1099-112.

55. Blazek K, Eames, H. L., Weiss, M., Byrne, A. J., Perocheau, D., Pease, J. E., ... & Udalova, I. A. IFN- λ resolves inflammation via suppression of neutrophil infiltration and IL-1 β production. Journal of Experimental Medicine. 2015;212(6):845-53.

56. Arabi YM, Shalhoub, S., Mandourah, Y., Al-Hameed, F., Al-Omari, A., Al Qasim, E., ... & Abdulmomen, A. Ribavirin and interferon therapy for critically ill patients with middle east respiratory syndrome: a multicenter observational study. *Clinical infectious diseases*. 2020;70(9):1837-44.
57. Omrani AS, Saad, M. M., Baig, K., Bahloul, A., Abdul-Matin, M., Alaidaroos, A. Y., ... & Albarrak, A. M. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2014;14(11):1090-5.
58. Zumla A, Chan, J. F., Azhar, E. I., Hui, D. S., & Yuen, K. Y. . Coronaviruses-drug discovery and therapeutic options. *Nature reviews Drug discovery*. 2016;15(5):327-47.
59. CNA. Chinese doctors 'using plasma therapy' on COVID-19 patients. 2020.
60. McDermott JE, Mitchell, H. D., Gralinski, L. E., Eisfeld, A. J., Josset, L., Bankhead, A., ... & Fan, S. The effect of inhibition of PP1 and TNF α signaling on pathogenesis of SARS coronavirus. *BMC systems biology*. 2016;10(1):1-12.
61. Ye Q, Wang, B., & Mao, J. The pathogenesis and treatment of the Cytokine Storm' in COVID-19. *Journal of infection*. 2020;80(6):607-13.
62. Lagoo JY, D'Souza MC, Kartha A, Kutappa AM. Role of Ulinastatin, a trypsin inhibitor, in severe acute pancreatitis in critical care setting: A retrospective analysis. *J Crit Care*. 2018;45:27-32.
63. Karnad DR, Bhadade R, Verma PK, Moulick ND, Daga MK, Chafekar ND, et al. Intravenous administration of ulinastatin (human urinary trypsin inhibitor) in severe sepsis: a multicenter randomized controlled study. *Intensive Care Med*. 2014;40(6):830-8.
64. Zhang X, Zhu Z, Jiao W, Liu W, Liu F, Zhu X. Ulinastatin treatment for acute respiratory distress syndrome in China: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Pulm Med*. 2019;19(1):196.
65. Wang H, Liu, B., Tang, Y., Chang, P., Yao, L., Huang, B., ... & Liu, Z. Improvement of sepsis prognosis by ulinastatin: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in pharmacology*. 2019;10:1370.

66. Ju M, He, H., Chen, S., Liu, Y., Liu, Y., Pan, S., ... & Luo, Z. Ulinastatin ameliorates LPS-induced pulmonary inflammation and injury by blocking the MAPK/NF- κ B signaling pathways in rats. *Molecular medicine reports*. 2019;20(4):3347-54.
67. Bamias, G.; Clark, D.J.; Rivera-Nieves, J. Leukocyte traffic blockade as a therapeutic strategy in inflammatory bowel disease. *Curr. Drug Targets* 2013, 14, 1490-1500.
68. Fyrst, H.; Saba, J.D. An update on sphingosine-1-phosphate and other sphingolipid mediators. *Nat. Chem. Biol.* 2010, 6, 489-497.
69. Maceyka M, Harikumar, K. B., Milstien, S., & Spiegel, S. Sphingosine-1-phosphate signaling and its role in disease. *Trends in cell biology*. 2012;22(1):50-60.
70. Walsh KB, Teijaro, J. R., Rosen, H., & Oldstone, M. B. Quelling the storm: utilization of sphingosine-1-phosphate receptor signaling to ameliorate influenza virus-induced cytokine storm. *Immunologic research*. 2011;51(1):15.
71. Teijaro JR, Walsh, K. B., Cahalan, S., Fremgen, D. M., Roberts, E., Scott, F., ... & Rosen, H. Endothelial cells are central orchestrators of cytokine amplification during influenza virus infection. *Cell*. 2011;146(6):980-91.

3. Diagnóstico da COVID-19

Autores: Gustavo Rodrigo Thomazine, Felipe Fernandes Moraes, Raíssa Nascimento de Faria, Jerusa Botelho Souza



Gustavo Rodrigo Thomazine

Biólogo e Mestre em Genética e Evolução na área de Microbiologia. Professor da Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIT). Graduação em Ciências Biológicas pela Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Mestrado em Genética e Biologia Molecular na área de Microbiologia pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), especialização em Bioquímica Aplicada ao Laboratório Clínico pela Escola de Extensão da Unicamp. Coordena as ligas de Farmacologia e Bioquímica da FMIT e atualmente desenvolve pesquisas com animais peçonhentos. É professor com 15 anos de experiência nas áreas de Microbiologia, Imunologia, Farmacologia e Bioquímica.



Felipe Fernandes Moraes

Farmacêutico, Analista Clínico, Administrador de Empresas e Especialista em Gestão Empresarial. Gerente Técnico e da Qualidade - Lab-clin - Laboratório Clínico de Itajubá. Administrador de Empresas formado pela Universidade Federal de Itajubá/MG. MBA em Gestão Empresarial com ênfase em Finanças pela Universidade Federal de Itajubá/MG. Farmacêutico com habilitação em Análises Clínicas e Indústria pela Universidade Federal de Ouro Preto/MG.



Raíssa Nascimento de Faria

Médica, especialista em Radiologia e Diagnóstico por Imagem, Mestre em Bioética. Professora da Faculdade de Medicina de Itajubá, Médica Perita da Universidade Federal de Itajubá, Médica Radiologista na Clínica Dimensão em Santa Rita, Minas Gerais. Graduação em Medicina pela Universidade Federal de Juiz de Fora, residência médica em Radiologia e Diagnóstico por Imagem no Hospital Regional Samuel Libâneo em Pouso Alegre, especialização em Radiologia Geral no Hospital Vera Cruz em Campinas. Mestre em Bioética pela Universidade do Vale do Sapucaí, em Pouso Alegre.



Jerusa Botelho Souza

Farmacêutica, especialista em Análises Clínicas, Mestre em Ciências Biológicas e Doutora em Bioquímica Aplicada. Professora da Faculdade de Medicina de Itajubá. Graduação em Farmácia pela Universidade Federal de Juiz de Fora, especialista em Análises Clínicas pelas Universidades Integradas de Jacarepaguá. Mestre em Ciências Biológicas com ênfase em Imunologia e Doenças Infecto-parasitárias pela Universidade Federal de Juiz de Fora. Doutora em Bioquímica Aplicada pela Universidade Federal de Viçosa.

3.1 Introdução

O paciente após se infectar com o SARS-Cov-2 pode mostrar-se assintomático, pode desenvolver os sintomas da doença a partir do 5º dia ou num intervalo de 1 a 14 dias após a exposição. Os sintomas podem variar e se apresentar como um resfriado, uma síndrome gripal com sinais respiratórios mais acentuados ou até um quadro de pneumonia grave. Atualmente sabe-se que a presença de comorbidades subjacentes, tais como hipertensão, diabetes, obesidade, doenças cardíacas e respiratórias, podem interferir na evolução da doença e no agravamento do quadro clínico. Os sintomas mais comuns são tosse seca ou com escarro, febre, fadiga, dores no corpo e falta de ar. Além destes, o paciente pode apresentar dor de cabeça, congestão nasal, perda do olfato e do paladar, arrepios e sinais gastrintestinais como náusea, vômito e/ou diarreia. Considera-se um quadro clínico grave quando o paciente apresenta a pneumonia severa acompanhada de intensa falta de ar, tosse com sangue, falência renal, hepática e cardíaca, além de distúrbios da coagulação que podem ocasionar a falência múltipla dos órgãos e evoluir para óbito^{1,2}.

Em função dos diferentes sítios de infecção do vírus, o RNA do SARS-CoV-2 pode ser encontrado nas secreções do trato respiratório superior e inferior tais como secreção da orofaringe e da nasofaringe coletadas por swab, lavado broncoalveolar, aspirado traqueal, escarro e saliva, como também no sangue, na urina, nas fezes, no fluido ocular, no tecido cerebral e no líquido cefalorraquidiano. De todos os fluidos corporais citados, as secreções do trato respiratório superior (secreções orofaríngeas e nasofaríngeas) são as mais utilizadas no diagnóstico, pois são as que apresentam maior quantidade de material genético viral³⁻⁵. Neste caso em especial, o RNA viral começa a ser detectado cerca de um a três dias antes do aparecimento dos sintomas e se torna elevado no momento do início dos mesmos. Em função da carga viral apresentar-se aumentada nesta fase da doença, recomenda-se a realização de testes moleculares como o RT-PCR em tempo real entre o 3º e 7º dia após o aparecimento dos sintomas e a pesquisa de antígeno por métodos imunológicos (5) (**Figura 1**). Neste momento é possível perceber alterações na tomografia computadorizada⁶.

A partir do 10º dia depois do início dos sintomas percebe-se uma gradativa diminuição da carga viral que é acompanhada pelo início da produção das imunoglobulinas do tipo M e A (IgM e IgA); e a partir do 14º dia começa a produção de IgG. Em ocasiões em que não seja possível realizar o RT-PCR ou quando o

mesmo for negativo, os testes sorológicos que pesquisam anticorpos podem ser usados na complementação do diagnóstico^{3,5,7}(**Figura 1**).

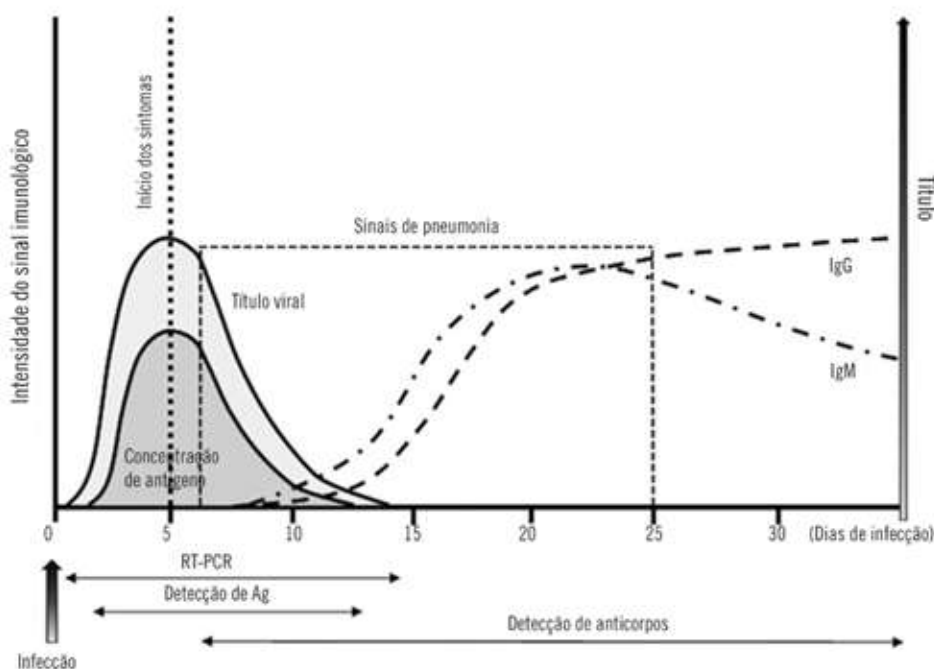


Figura 1: Curso de uma infecção primária por COVID-19 e métodos de diagnóstico apropriados a cada fase da doença⁵.

3.2 RT-PCR

A técnica molecular do RT-PCR em tempo real é um teste que identifica um fragmento do genoma viral em amostras do trato respiratório coletadas preferencialmente do 3º ao 7º dia após o início dos sintomas. Esta metodologia tem sido considerada “padrão ouro” no diagnóstico por ser mais sensível e específica⁸.

O termo RT-PCR refere-se aos termos em inglês: (1) *Reverse Transcriptase* (RT) e *Polymerase Chain Reaction* (PCR) que, numa tradução livre para o português, seria Transcrição Reversa seguida de Reação em Cadeia da Polimerase. A partir do material coletado é feita a extração do RNA viral (o Sars-Cov-2) e a conversão em cDNA (DNA complementar) por ação da enzima transcriptase reversa. Em seguida o cDNA será adicionado a reagentes da Reação em Cadeia da Polimerase (iniciadores específicos para a detecção do SARS-CoV-2, desoxirribonucleotídeos fosfatados, cloreto de magnésio, sonda molecular, enzima Taq DNA Polimerase e tampão da enzima) e submetida a alteração de temperatura de forma cíclica e repetida. Neste processo, se houver o material genético viral,

haverá a sua amplificação e detecção por fluorimetria⁹.

Com o surgimento do SARS-CoV-2, vários protocolos de detecção foram desenvolvidos e os alvos de detecção tem sido fragmentos de genes do primeiro quadro de leitura aberto (no inglês “Open Reading Frames”, ORF 1a e 1b), do Nucleocapsídeo (N), Envelope (E) e RNA-polimerase-RNA-dependente (RdRP)⁸. No Brasil, a maior parte dos protocolos desenvolvidos para o diagnóstico molecular da COVID-19 utilizaram como referência o protocolo de Charité, recomendado pela OMS, que se baseia na amplificação de fragmentos dos genes RdRP e E⁹.

Com relação ao teste do RT-PCR em tempo real é importante ressaltar que um resultado negativo não exclui a possibilidade de o paciente estar infectado com SARS-CoV-2. Estes resultados falso-negativos podem estar relacionados à coleta e/ou acondicionamento inadequados das amostras, falha na execução do teste, baixa carga viral, mutação da cepa viral, etc^{10,11}. Diferentemente desta situação, existem casos de pacientes que continuam apresentando carga viral por períodos prolongados (várias semanas) após o término dos sintomas. Nestas ocasiões é percebida uma redução na infectividade dos vírus remanescentes que pode estar relacionada ao aumento dos anticor-

pos neutralizantes, à diminuição da carga viral nas secreções respiratórias ou ao término dos sintomas da infecção³.

3.3 Testes Sorológicos

Os testes sorológicos para SARS-CoV-2 surgem como um exame complementar para diagnóstico da infecção por COVID-19, principalmente quando o RT-PCR se mostra negativo no paciente sintomático, ou quando há a indisponibilidade de realização do RT-PCR. A acurácia dos testes sorológicos depende da metodologia, do antígeno empregado na detecção e do momento de coleta da amostra no decorrer da doença¹². Atualmente é possível fazer a detecção de IgA e/ou IgM, IgG e anticorpos totais (IgM e IgG) pelas técnicas: Ensaio imunoenzimático (ELISA), Imunocromatografia, a Quimioluminescência e a Eletroquimioluminescência. De forma geral, os testes sorológicos baseiam-se na pesquisa de anticorpos contra as proteínas do Nucleocapsídeo (N) ou da Espícula (S). Destes dois antígenos, os ensaios realizados com a proteína N parecem ocasionar em menos resultados falso-negativos, pois ela é mais conservada, o que diminui a possibilidade de ocorrência de reações cruzadas⁹. Embora a resposta imunológica contra SARS-CoV-2 ainda não esteja tão

bem elucidada, observa-se que IgM e IgA começam a ser produzidas entre o 7º e o 10º dia e que IgG entre o 10º e o 14º dia do início dos sintomas. Na prática laboratorial tem-se realizado a determinação de anticorpos totais e de IgG a partir do 14º dia do início dos sintomas⁷.

Os testes sorológicos apresentam como limitação, além dos fatores mencionados, a resposta imune do paciente ao SARS-CoV-2. Já foram relatados casos de pacientes que não tiveram a soroconversão, como também o de pacientes que apresentaram elevados títulos de anticorpos. Estas diferenças podem ser explicadas, por exemplo, pela forma como a doença se manifesta. Pacientes que desenvolveram uma doença grave produziram maior quantidade de anticorpos e de forma mais rápida, quando comparados a pacientes assintomáticos ou com doença moderada ou leve. Outra situação que deve ser considerada nos casos em que os títulos de anticorpos estão elevados é a ocorrência de resultados falso-positivos, em função de reações cruzadas com os anticorpos contra outros patógenos³.

Recentemente surgiram alguns relatos de pacientes que já tinham apresentado a doença, se curaram e tiveram soroconversão e que, passado um tempo, desenvolveram novamente a doença. Estes casos trouxeram várias discussões a respeito da resposta imunológica dos pacientes ao SARS-CoV-2, como também da possibilidade destes anticorpos serem soro-específicos e de termos a circulação de cepas virais diferentes^{3,13,14}.

Apesar das limitações dos testes sorológicos, eles são importantes do ponto de vista epidemiológico para avaliar a soro prevalência e a soro conversão da população. Com estas informações é possível estimar quantas pessoas já foram expostas ao vírus e se recuperaram³.

3.4 Testes para Detecção de Antígeno Viral

Os testes para detecção de antígeno utilizam também os métodos imunológicos. Tais testes são baseados em imunoensaios de fluxo lateral e detectam a presença de proteínas virais (antígenos) SARS-CoV-2 em amostras do trato respiratório. Nestes testes não ocorre a amplificação do material como no RT-PCR em tempo real, por isso tendem a ser menos sensíveis. Para aumentar o desempenho da determinação do antígeno é importante que o paciente esteja

com elevada carga viral, portanto, que se encontre na fase aguda da doença até aproximadamente o 7º dia após o início dos sintomas. Uma desvantagem deste tipo de exame é a possibilidade de ocorrência de reações cruzadas com os antígenos contra outros tipos de SARS-CoV humanos^{3,15}.

3.5 Exames de Imagem

A doença respiratória é a manifestação do SARS-CoV-2 mais comumente encontrada, sendo que a lesão pulmonar mais precoce acomete vias aéreas distais¹⁶. A radiografia e a tomografia computadorizada (TC) de tórax já estão bem estabelecidas no manejo destes pacientes¹⁷.

Os métodos de imagem não têm sido aconselhados como meio de triagem para a COVID-19 em indivíduos assintomáticos, ficando reservados para pacientes com piora do quadro clínico, fatores de risco e provável progressão da doença¹⁸.

A radiografia de tórax é geralmente o primeiro método de imagem utilizado na admissão do paciente com suspeita de infecção pelo COVID-19. Pode ser realizada utilizando um equipamento portátil, o que facilita a realização em pacientes com restrição de deslocamento e diminui o risco de transmissão durante o trajeto do paciente até o local de realização do exame¹⁸.

A radiografia de tórax tem baixa sensibilidade nas fases iniciais da doença e nos casos leves, sendo pouco útil nos pacientes que apresentam quadros iniciais da doença¹⁶. Em pacientes já hospitalizados, a radiografia pode ser útil para avaliar progressão da doença e diagnósticos alternativos, como por exemplo um derrame pleural ou uma pneumonia lobar de origem bacteriana¹⁸. Os achados mais comuns na radiografia do tórax são consolidações bilaterais, com distribuição periférica e predomínio basal¹⁶.

A tomografia de tórax (TC) tem maior sensibilidade para detecção de alterações precoces no parênquima pulmonar, avaliação de progressão da doença e avaliação de possíveis diagnósticos diferenciais¹⁸. O protocolo usualmente utilizado é uma TC de tórax com baixa dose de radiação, sem uso de contraste endovenoso e com espessura do corte de 1,0 mm. Em casos individualizados o uso de contraste venoso é recomendado, seguindo a orientação do médico radiologista¹⁹.

Nas fases precoces da infecção por COVID-19 a tomografia pode ser normal. Com a evolução do acometimento pulmonar os achados mais característicos são opacidades com atenuação em vidro fosco, com acometimento bilateral, distribuição periférica e predomínio basal, podendo estar acompanhado por consolidações e padrão de pavimentação em mosaico. Derrame pleural, lesões pulmonares escavadas e pneumotórax são achados raros, o que leva a considerar outras causas^{20,21}.

A ultrassonografia tem sido sugerida como método potencial para triagem e diagnóstico de COVID-19, devido ao acometimento subpleural ser comum, porém o conhecimento sobre o assunto ainda é limitado e também são questionadas questões relacionadas ao controle da infecção²². O método de imagem utilizado será definido por critérios da equipe clínica, avaliando disponibilidade, recursos locais e experiência dos profissionais envolvidos¹⁸.

3.6 Alterações Laboratoriais em Pacientes com COVID-19

A doença causada pelo SARS-CoV-2 (COVID-19) tem uma ação sistêmica, ou seja, ela afeta de formas diferentes vários órgãos no ser humano, por isso ela desencadeia inúmeras complicações e alterações fisiológicas que podem ser evidenciadas com os resultados de exames auxiliares. Esses exames têm a capacidade de auxiliar a definição da hipótese diagnóstica, classificar a severidade da doença, ajudar com o prognóstico, além de fazer o monitoramento dos pacientes acometidos por essa doença. Os resultados encontrados e as alterações laboratoriais são inespecíficas, não podem ser usadas isoladamente, mas podem auxiliar o médico na condução do tratamento, indicando o agravamento ou a melhora do quadro clínico²³.



As alterações mais observadas nos pacientes que tiveram algum tipo de complicação decorrente da COVID-19, vão desde alterações hematológicas comuns às viroses, até alterações hepáticas, renais e cardíacas-musculares²⁴.

Pacientes hospitalizados com a doença podem ser monitorados por meio de exames laboratoriais listados. As alterações em um ou mais destes exames podem sugerir evolução para quadro grave, havendo assim, indicação de admissão em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), ou até mesmo para óbitos. Neste contexto, o acompanhamento dos parâmetros bioquímicos auxilia na visualização de possíveis órgãos afetados pela doença²⁵.

3.6.1 Marcadores Hematológicos

As alterações hematológicas evidenciadas no hemograma são aumento da leucometria global e da contagem de neutrófilos; e uma diminuição da quantidade de linfócitos, eosinófilos e plaquetas²⁶. Destes resultados considera-se um fator de risco quando a relação entre neutrófilos e linfócitos está elevada²⁷.

3.6.2 Marcadores de Coagulopatias

A dosagem do dímero-D, juntamente com a dosagem do Fibrinogênio, são as medidas de coagulação alteradas mais comuns dentre os pacientes com COVID-19²⁸. Os valores das medições destes analitos encontram-se elevados em pacientes que desenvolvem transtornos de coagulação decorrentes da doença. Essas alterações convergem com o prolongamento do tempo de protrombina (TP) e a diminuição da contagem plaquetária. Estas alterações foram resumidas na **tabela 1**²⁹.

As alterações que indicam Coagulação Intravascular Disseminada (CID) foram encontradas em 75% dos pacientes que morreram por complicações de COVID-19, mostrando que esses testes de coagulação também devem ser incluídos na rotina de acompanhamento dos pacientes com a doença. Mas o desenvolvimento da CID é raro em pacientes que não evoluem para casos mais graves da COVID-19³⁰.

Exame	Alteração desencadeada pela COVID-19
Dímero-D	Elevação
Tempo de Protrombina	Elevação
Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada	Normal
Plaquetas	Diminuição
Fibrinogênio	Elevação

Tabela 1: Alterações da coagulação desencadeadas pela COVID-19³⁰.

3.6.3 Marcadores Bioquímicos

Os marcadores bioquímicos são importantes, pois como a doença é de abrangência sistêmica e vários órgãos podem ser afetados, alterações em determinados analitos podem indicar um comprometimento de um ou outro órgão. Abaixo na **tabela 2** estão as principais alterações dos marcadores hepáticos, renais e musculares³¹.

Exame	Alteração desencadeada pela COVID-19	Comentários
Desidrogenase Lática (DHL)	Elevação	Indicador de lesão pulmonar, falência múltipla de órgãos, hemólise e outros processos de injúria celular.
Troponinas Cardíacas	Elevação	Indicadores de lesões dos músculos cardíacos.
Albumina	Diminuição	
AST (Aspartato Amino-transferase)	Elevação	Marcadores de lesão e comprometimento hepático.
ALT (Alanina Aminotransferase)	Elevação	
Ureia	Elevação	
Creatinina	Elevação	Marcadores de lesão e comprometimento renal.

Tabela 2: Alterações bioquímicas desencadeadas pela COVID-19³⁰.

3.6.4 Marcadores Inflamatórios

O processo inflamatório é demonstrado pelo aumento de alguns marcadores como a Proteína C Reativa (PCR) e a procalcitonina. Normalmente os valores de procalcitonina apresentam-se normais em pacientes com infecções virais ou sepse viral, mas de forma inesperada essa dosagem se eleva para a COVID-19, o que pode indicar uma infecção bacteriana adjacente que acaba contribuindo para uma piora no quadro clínico do paciente. As alterações destes e de outros marcadores inflamatórios estão expressas na **Tabela 3**³⁰.

Exame	Alteração desencadeada pela COVID-19
Proteína C Reativa (PCR)	Elevação
Ferritina	Elevação
Interleucina 6	Elevação
Procalcitonina	Elevação

Tabela 3: Alterações de marcadores inflamatórios desencadeadas pela COVID-19³⁰.

O acompanhamento do paciente por meio de exames laboratoriais tem uma importância fundamental para auxiliar o clínico na tomada de decisões pertinentes ao tratamento do paciente. Alterações iniciais que revertem após determinado tempo podem indicar eficácia no tratamento e melhora do paciente, no entanto, as alterações nos exames podem indicar mau prognóstico, dependendo do caso analisado²³.

3.7 Referências

1. El-Aziza TMA, Stockand JD. Recent progress and challenges in drug development against COVID-19 coronavirus (SARS-CoV-2) - an update on the status. Infect Genet Evol 2020 Sep; 83: 1-10.
2. Esakandari H, Nabi-Afjadi M, Fakkari-Afjadi J, Farahmandian N, Miresmaeili S-M, Bahreini E. A comprehensive review of COVID-19 characteristics. Biol. Proced. Online 2020 Aug, 22 (19): 1-10.
3. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) [homepage na internet]. Diagnostic testing for SARS-CoV-2. Interim guidance 2020 Sep; 1-20 [acesso em 04 oct 2020]. Disponível em: <https://www.who.int>.

4. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC) [homepage na internet]. Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens from Persons for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). [acesso em 04 oct 2020] 2020 July. Disponível em: <http://www.cdc.gov>.
5. Xavier AR, Silva JS, Almeida JPCL, Conceição JFF, Lacerda GS, Kanaan S. COVID-19: manifestações clínicas e laboratoriais na infecção pelo novo coronavírus. *J Bras Patol Med Lab* 2020 July, 56: 1-9.
6. Udugama B, Kadhiresan P, Kozlowski HN, Malekjahani A, Osborne M, Li VYC et al. Diagnosing COVID-19: The Disease and Tools for Detection. *ACS Nano* 2020 Mar, 14 (4): 3822-3835.
7. Hoffman T, Nissen K, Krambrich J, Rönnberg B, Akaberi D, Esmaeilzadeh M, et al. Evaluation of a COVID-19 IgM and IgG rapid test; an efficient tool for assessment of past exposure to SARS-CoV-2. *Infect Ecol Epidemiol* 2020 Apr; 10 (1).
8. Ahn D-G, Shin H-J, Kim M-H, Lee S, Kim H-S, Myoung J et al. Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Microbiol Biotechnol* 2020 Mar; 30 (3): 313-324.
9. Oliveira BA, Oliveira LC, Sabino EC, Okay TS. SARS-CoV-2 and the COVID-19 disease: a mini review on diagnostic methods. *Rev Inst Med Trop* 2020 Jun; 62: 1-8.
10. Brito FA, Resende LMH, Viana LG, Xavier SG, Neves SPF. [acesso em 04 oct 2020]. Estratégias laboratoriais para identificação da infecção pelo novo coronavírus. Nota técnica sobre exames de identificação de covid 19. Departamento de Propedêutica Complementar. Faculdade de Medicina. Universidade Federal de Minas Gerais. 2020 Apr. Disponível em: www.medicina.ufmg.br.
11. Pascarella G, Strumia A, Piliengo C, Bruno F, Del Buono R, Costa F et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med* 2020 Aug; 288(2) : 192-206.
12. Dias VMCH, Carneiro M, Michelin L, Vidal CFL, Costa LATJ, Ferreira CES et al. Testes sorológicos para COVID-19: Interpretação e aplicações práticas. *J Infect*

Control 2020 Abr-Jun; 9(2): 1-12.

13. Bonifácio LP, Pereira APS, Almeida e Araújo DC, Balbão VMP, Fonseca BAL, Passos ADC et al. Are SARS-CoV-2 reinfection and Covid-19 recurrence possible? a case report from Brazil. Rev Soc Bras Med Trop 2020 Sep; 53 : 1-4.

14. Glenza J. [homepage na internet]. US reinfection case raises question: how long does Covid immunity last? [acesso em 04 oct 2020]. Disponível em: <https://www.theguardian.com>.

15. Scohy A, Anantharajah A, Bodéus M, Kabamba-Mukadi B, Verroken A, Rodriguez-Villalobos H. Low performance of rapid antigen detection test as frontline testing for COVID-19 diagnosis. J Clin Virol 2020 Aug; 129: 1-3.

16. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. Radiology 2020; 296(2): E72-E78.

17. American College of Radiology. [internet] ACR recommendations for the use of chest radiography and computed tomography (CT) for suspected COVID-19 infection. [acesso em 19 oct 2020]. Disponível em: <http://www.acr.org>.

18. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, Sverzellati N, Kanne JP, Raoof S, et al. The Role of Chest Imaging in Patient Management during the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement from the Fleischner Society. Radiology 2020; 296(1):172-180.

19. Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem (CBR). Recomendações de uso de métodos de imagem para pacientes suspeitos de infecção pelo COVID-19 [Internet]. São Paulo: CBR; 2020 [acesso em 19 oct 2020]. Disponível em: <https://cbr.org.br>.

20. Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to duration of Infection. Radiology 2020 Fev; 295 (3).

21. Simpson S, Kay FU, Abbara S, Bhalla S, Chung M, Henry TS et al. Radiological

Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. *J Thorac Imaging*. 2020; 2(2).

22. Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, Buonsenso D, Perrone T, Briganti DF, et al. Is there a role for lung ultrasound during the COVID-19 pandemic. *J Ultrasound Med* 2020; 39:1459-1462.

23. Pourbagheri-Sigaroodia A, Bashasha D, Fatehb F, Abolghasemic H. Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. *Clin Chim Acta*. 2020; 510: 475-482.

24. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi, G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis, *Clin Chem Lab Med*. 2020; 58 (7), 1021-1028.

25. McIntosh K. [homepage na internet]. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, clinical features, diagnosis, and prevention. 2020 Feb 24; [acesso em 01 Oct 2020]. Disponível em: <https://www.uptodate.com>.

26. Velavan T, Meyera CG. Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers. *Int J Infect Dis*. 2020; 95: 304 - 307.

27. Ma A, Cheng J, Yang J, Dong M, Liao X, Kang Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect* 2020; 81 (1): e6 - e12.

28. Lippi G, Plebani M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Jun 25; 58 (7):1063-1069.

29. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020; 323 (13) : 1239-1242.

30. Lippi G, Plebani, M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection, Clin Chem Lab Med 2020; 58(7): 1131-1134.
31. Zhou, Fei et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020, 395 (10229): 1054 – 1062.

4. Tratamento Farmacológico da COVID-19

Autoras: Alice Valença Araújo, Amanda Natalina Faria de Pádua, Ana Lisa do Vale Gomes, Daniela Sachs, Amanda C. P. Moraes.



Alice Valença Araújo

Doutora em Ciências (Área de concentração: Farmacologia) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (FMRP-USP). Filiação: Centro Acadêmico de Vitória / Universidade Federal de Pernambuco (PE). Possui graduação em Biomedicina pela Universidade Federal de Pernambuco – UFPE (2005), Mestrado (2008), Doutorado (2011) em Farmacologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – FMRP-USP (CAPES 7). Pós-doutoramento como bolsista de Desenvolvimento Científico Regional na UFPE (DCR CNPq/FACEPE) (2014). Atualmente, é professora do Núcleo de Saúde Coletiva do Centro Acadêmico de Vitória da Universidade Federal de Pernambuco (CAV/UFPE). É membro da Rede de Cooperação Centro-Oeste, Norte e Nordeste em Farmacologia e da Sociedade Brasileira de Farmacologia e Terapêutica Experimental (SBFTE). Está na vice-coordenação do Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Atividade Física e Plasticidade Fenotípica (PPGNAFPF – CAV-UFPE) e é membro do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF-UFPE).



Amanda Natalina Faria de Pádua

Doutora em Bioquímica pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP. Filiação: Faria de Pádua Consultoria Técnico-Científica. Possui graduação em Farmácia pela Unifal -MG (2010), Mestrado em Ciências pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – USP (2013) Doutorado em Bioquímica pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP (2017). Possui experiência em docência para cursos superiores na área de saúde e exatas. Atualmente é proprietária da Consultoria Técnico- Científica Faria de Pádua para desenvolvimento de cursos de capacitação de funcionários, pesquisa científica empresarial, palestras, desenvolvimento de material científico para divulgação.



Ana Lisa do Vale Gomes

Doutora em Ciências – FIOCRUZ. Filiação: Centro Acadêmico de Vitória / Universidade Federal de Pernambuco (PE). Possui graduação em Biomedicina pela Universidade Federal de Pernambuco (2004), Mestrado em Ciências pela Fundação Oswaldo Cruz – PE, parte dos estudos no Instituto Carlos Chagas -PR (2008) e doutorado em Ciências pela Fundação Oswaldo Cruz – PE, parte dele executado na National University of Singapore (2011). Foi bolsista pós-doutoramento PNPd (CAPES/ FACEPE) 2012-2013 na Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE). Professora adjunto 3 e Coordenadora das disciplinas de Virologia, Microbiologia e Imunologia na Universidade Federal de Pernambuco – campus do Centro Acadêmico de Vitória (UFPE/ CAV). Membro do Colegiado do Núcleo de pesquisa e Extensão do CAV/ UFPE. Pesquisadora visitante do Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Atividade Física e Plasticidade Fenotípica., Coordenadora do grupo de estudos em Bioinformática (GEBIOINFO) e de projeto de pesquisa e extensão envolvendo imunologia, virologia e atividade física no UFPE/CAV envolvendo o vírus Chikungunya e estudos sobre o SARS-Cov-2 e a imunopatogênese da COVID-19.



Daniela Sachs

Doutora em Ciências (Área de concentração: Farmacologia) pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo (FMRP-USP). Filiação: Universidade Federal de Itajubá (MG). Graduada em Farmácia Bioquímica pela Universidade de Ribeirão Preto (1994) e Doutora em Ciências (área de concentração-Farmacologia) pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (2004). Realizou pós-doutorado no Departamento de Bioquímica e Imunologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais e no Departamento de Farmacologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo com bolsa concedida pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento (CNPq) e Fundação de Pesquisas Científicas de Ribeirão Preto (FUNPEC), respectivamente. Atualmente é Professora (adjunto II) do Instituto de Física e Química da Universidade Federal de Itajubá (UNIFEI). Atualmente é Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Materiais para Engenharia e é membro da Rede Mineira de Química- RQ-MG.



Amanda de Carvalho Pereira Moraes

Doutora em Ciências (Área de concentração: Produtos Naturais e Sintéticos -área da Tese: Farmacologia) pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo (FMRP-USP). Filiação: Faculdade de Medicina de Itajubá (MG). Possui graduação em Farmácia com habilitação em Análises Clínicas pela Universidade Federal de Ouro Preto - UFOP (2001-2006) e Doutorado (2007-2011) em Ciências pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo - FMRP-USP (CAPES 7). Pós-doutoramento em Biomateriais no Laboratório de Biomateriais do Centro de Estudos, Investigação e Inovação em Materiais Biofuncionais e Biotecnologia da Universidade Federal de Itajubá (UNIFEI), bolsista de do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (2011-2014). Atualmente, é professora da Faculdade de Medicina de Itajubá - FMIIt em Itajubá (Minas Gerais). É membro do núcleo de pesquisa da FMIIt, e coordenadora das Ligas de Bioquímica e de Farmacologia da FMIIt.

4.1 Introdução

A doença causada pelo coronavírus 2019 (do inglês, *Coronavirus Disease*, COVID-19) é uma síndrome clínica, causada por um vírus de RNA denominado SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2*). Esta doença apareceu inicialmente na China em dezembro de 2019 e rapidamente se espalhou por todo o mundo, sendo determinada como pandemia pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em março de 2020¹. Naquele momento, a maioria dos dados da literatura disponíveis para o tratamento da COVID-19 derivavam de dados sobre fármacos utilizados anteriormente durante outros surtos da síndrome respiratória aguda grave (SARS) e da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) ou de observações *in vitro*^{2,3}.

A maioria dos pacientes que ficam gravemente doentes após infecção com SARS-CoV-2, o agente causador da COVID-19, desenvolve SARS⁴ (do inglês, *Severe Acute Respiratory Syndrome*). A deterioração da função pulmonar

pode ser causada por uma resposta imune mal adaptada e não por aumento das cargas virais. Uma teoria é que a ativação de células imunes residentes no pulmão resulte na liberação de citocinas pró-inflamatórias e extravasamento de neutrófilos do sangue e monócitos para os brônquios. Essas células podem danificar a barreira ar-sangue, causando danos ao tecido, particularmente em células epiteliais das vias aéreas e células do endotélio vascular. O dano das células do endotélio vascular pode ser responsável por microangiopatias trombóticas⁵.

4.2 Cloroquina e Hidroxicloroquina: Prescrever ou não Prescrever para o Tratamento da COVID-19? Eis a Questão...

Várias estratégias terapêuticas têm sido utilizadas para o tratamento COVID-19, incluindo medicamentos antivirais, antibacterianos, glicocorticoides, entre outros. Entretanto, nenhum tratamento é tão controverso como o uso da cloroquina e da hidroxicloroquina.

Fármacos antimaláricos, como cloroquina e hidroxicloroquina, estão no mercado há mais de um século e têm sido usados não apenas para tratamento da malária, mas também para várias doenças reumáticas dadas suas propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras. A cloroquina foi descoberta em 1939 e, no final da Segunda Guerra Mundial, a cloroquina substituiu a quinacrina no tratamento da malária, por ser mais segura e eficaz⁶. Já a hidroxicloroquina foi introduzida no mercado em 1955, diferindo da cloroquina por um grupo hidroxila que a torna mais segura. A hidroxicloroquina e a cloroquina são fármacos relativamente seguros, quando utilizados nas doses e pelo tempo de tratamento para malária ou doenças reumáticas⁷. Seus efeitos adversos mais comuns incluem sintomas gastrointestinais, prurido e alterações dermatológicas que podem ocorrer em até 10% dos pacientes⁸. Os efeitos adversos mais graves têm baixa incidência e incluem neuromiopia dos músculos proximais, cardiotoxicidade e retinopatia irreversível.

Os efeitos da hidroxicloroquina e cloroquina sobre o sistema imunológico estão bem estabelecidos. De fato, sua ação anti-inflamatória é conhecida, e resulta de vários fatores que incluem inibição de sinais do receptor *toll-like*, inibi-

ção de receptores de células T e B e, especialmente, redução da produção de citocinas por macrófagos, como interleucina (IL)-1 e IL-6⁷⁻⁹. A interação com receptores *toll-like* e os receptores de células T faz com que a hidroxicloroquina seja eficaz em diferentes fatores da cascata de sinalização na resposta inflamatória. Sperber e colaboradores demonstraram a inibição de IL-1 e IL-6 em células T e monócitos⁹ e inibição do fator de necrose tumoral (TNF)-alfa causada por hidroxicloroquina¹⁰⁻¹². A inibição eficaz de citocinas inflamatórias, como IL-6, IL-1 e TNF-alfa diminui o dano tecidual e a inflamação endotelial, evitando assim o início e a propagação da inflamação autoimune¹³. No atual contexto, a inibição dessas citocinas se tornou de grande importância, devido ao fato de que foi demonstrado que vários vírus aumentam a expressão de IL-1, IL-6 e TNF alfa *in vitro*, sugerindo, portanto, a eficácia da hidroxicloroquina em infecções virais¹⁴.

Com relação à replicação viral, a cloroquina e a hidroxicloroquina, por serem bases fracas, podem afetar as vesículas ácidas e inibir várias enzimas. Esta característica permite que elas inibam a entrada do vírus na célula quando a endocitose é dependente do pH. Isso também inibe a enzima glicosil-transferase, modificações pós-tradução virais e replicação de algumas famílias virais. Des-

sa forma, o efeito antiviral pode ser causado pela inibição da glicosilação do vírus, um importante mecanismo antiviral desses fármacos¹⁵.

Savarino e colaboradores foram os primeiros a sugerir que o uso de hidroxicloroquina e cloroquina poderiam ser úteis no tratamento de SARS, uma vez que a endocitose pode estar envolvida na entrada viral na célula e uma importante resposta do sistema imunológico estava causando piora clínica, provavelmente devido a citocinas inflamatórias, como TNF-alfa e IL-6¹⁵. Posteriormente, dois estudos *in vitro* diferentes confirmaram estes dados. Kayaerts e colaboradores demonstraram que a cloroquina inibe o SARS-CoV *in vitro* em cultura de células vero E6 em diferentes momentos pós-infecção¹⁶. Vincent e colaboradores demonstraram a inibição eficaz do vírus de forma dependente da concentração *in vitro* em cultura de células vero E6 imediatamente após a absorção viral e também 3 a 5 horas após a absorção. Eles também mostraram que nas células pré-tratadas ocorria o comprometimento da glicosilação terminal do receptor ACE2, diminuindo a afinidade do receptor viral e, portanto, reduzindo o início de infecção. Este experimento pode sugerir a possibilidade do uso da hidroxicloroquina para profilaxia de coronavírus da mesma forma que na malária¹⁷. Yao e colaboradores também observaram o efeito da hi-

droxicloroquina e cloroquina *in vitro*. Recentemente, outros estudos demonstraram atividade da cloroquina *in vitro* e em modelos animais contra SARS-CoV^{17,18} e gripe aviária¹⁹.

Os efeitos mundiais da pandemia SARS-CoV-2 são ímpares, o que levou a comunidade científica a considerar todas as soluções possíveis. Devido às semelhanças da COVID-19 com SARS, vários pesquisadores propuseram o uso de hidroxycloroquina e cloroquina para o tratamento da nova doença^{20,21}. Entretanto, é importante ressaltar que, muito embora a eficácia da atividade antiviral e anti-inflamatória *in vitro* da hidroxycloroquina e cloroquina sejam evidentes, sua eficácia clínica permanece inconclusiva para o tratamento da COVID-19 em humanos, e mais estudos são necessários. Várias perguntas precisam ser esclarecidas, como o estágio da doença COVID-19 em que esses medicamentos podem fornecer o melhor benefício, ou se eles podem desempenhar um papel na profilaxia da doença em pacientes de alto risco e profissionais prestadores de serviço da área da saúde²².

Em suma, embora ainda faltem drogas antivirais específicas aprovadas contra o SARS-CoV-2, um grande número de drogas existentes está sendo explorado como um possível tratamento para pacientes infectados com este vírus. De fato, tanto a hidroxycloroquina quanto a cloroquina demonstraram resultados *in vitro* promissores, no entanto, tais dados ainda não foram traduzidos em estudos clínicos conclusivos. Embora poucos ensaios clínicos tenham sugerido alguns efeitos benéficos de hidroxycloroquina e cloroquina em pacientes com COVID-19, a maioria dos dados relatados ainda são preliminares. Dada a incerteza atual, vale a pena estar atento aos riscos potenciais e racionalizar estritamente o uso dessas drogas em pacientes com COVID-19 até que mais ensaios clínicos randomizados de alta qualidade estejam disponíveis para esclarecer seu papel no tratamento ou prevenção de COVID-19²³.

4.3 Tratamento Farmacológico com Antibióticos

Antibióticos são fármacos que atuam sobre estruturas morfológicas das bactérias, o que pode inibir a sua multiplicação ou levar à sua morte. Portanto, tais fármacos são utilizados para o tratamento de infecções bacterianas e, sendo o agente etiológico da COVID-19 um vírus, o SARS-CoV-2, o uso de antibióticos

em pacientes com esta doença é indicado como adjuvante, para o tratamento de coinfeções²⁴.

A terceira versão do “Guia para manejo clínico da COVID-19” da Organização Mundial de Saúde (publicada em 27 de maio de 2020), não recomenda o uso profilático ou terapêutico de antibióticos em casos leves e moderados de COVID-19, exceto em casos de suspeita clínica de infecção bacteriana e os números mostram que seriam poucos os pacientes com COVID-19 que apresentam infecção bacteriana secundária^{24,25}.

No Brasil, o documento “Orientações para manejo de pacientes com COVID-19” do Ministério da Saúde segue as recomendações da OMS e não recomenda o uso de rotina de antibióticos para pacientes diagnosticados com COVID-19, recomendando este uso apenas se houver indícios de infecção bacteriana, e sugere decisão individualizada para esta terapia²⁶. Em pacientes classificados como graves, estes documentos recomendam a administração de antibiótico dentro de uma hora após a avaliação inicial para pacientes com diagnóstico associado a sepse (de origem bacteriana) ou suspeita de pneumonia comunitária bacteriana. Também preconizam a coleta de culturas antes de iniciar o tratamento e a reavaliação das indicações com base no resultado microbiológico e/ou julga-

mento clínico.

O antibiótico que tem sido mais estudado e utilizado no tratamento do COVID-19 é a azitromicina, apesar de os resultados de estudos *in vivo* ainda serem inconclusivos e os estudos *in vitro* de pouca expressão. A azitromicina é um macrolídeo, estruturalmente relacionado à eritromicina, que é eficaz contra bactérias Gram positivas e Gram negativas²⁷. O mecanismo de ação da azitromicina é através da ligação ao RNAr 23S da subunidade ribossômica 50S bacteriana levando ao bloqueio da síntese proteica pela inibição do passo de transpeptidação/translocação da síntese proteica e inibindo a montagem da subunidade ribossômica 50S^{28,29}. Esse fármaco antibacteriano é indicado para uso adulto e pediátrico, para o tratamento de infecções causadas por organismos suscetíveis, em infecções do trato respiratório superior (sinusite, faringite e tonsilite) e inferior (bronquite e pneumonia), em infecções da pele e tecidos moles, em otite e em infecções sexualmente transmissíveis³⁰⁻³³.

Além da sua ação sobre a síntese de proteínas, a azitromicina tem efeitos imunomoduladores que envolvem as vias STAT1 e do NF-kB e a ativação da resposta de macrófagos ao dano e atividade antiviral^{34,35} e, portanto, tem sido utilizada para doenças pulmonares crônicas³⁶⁻³⁸. Mais recente-

mente, verificou-se que a azitromicina tem ação antiviral *in vitro* contra diversos vírus, como Zika, Ebola, H1N1 e Dengue³⁹⁻⁴³, incluindo uma inibição da replicação do SARS-CoV-2^{43,44}. No entanto, os estudos clínicos que avaliam a eficácia e a segurança de uso clínico da azitromicina como antiviral não são conclusivos e, portanto, este antibiótico deve ser utilizado apenas para o tratamento das coinfeções, conforme os documentos citados anteriormente⁴⁵⁻⁴⁷.

Vale salientar que, assim como para todos os fármacos, o uso de azitromicina não é isento de efeitos adversos e pode levar a distúrbios gastrintestinais, hepatotóxicos, cardíacos, dos sistemas sanguíneo e linfático e do labirinto. Embora não interaja significativamente com o sistema citocromo P450 hepático, a azitromicina é passível de interação medicamentosa com diversos fármacos (como cetirizina, digoxina e estatinas). Uma interação de particular importância é com cloroquina e hidroxicloroquina, fármacos que estão sendo extensamente estudados para o tratamento da COVID-19, principalmente em associação com a azitromicina. Como estes fármacos causam alterações eletrocardiográficas, como o prolongamento de ondas QT e risco de arritmias cardíacas, essa associação deve ser avaliada com cautela pelo profissional prescritor, principalmente para pacientes susceptíveis. O uso por gestantes e lactantes deve ser feito com cautela.

A OMS reforça o alerta para o fato de que o uso indiscriminado de antibióticos deve ser evitado, pois pode levar ao aumento das taxas de resistência bacteriana aos antibióticos, o que diminui seriamente as opções terapêuticas para o manejo clínico das infecções bacterianas. Assim, embora o uso de antibióticos possa promover ganhos a curto prazo pela redução da mortalidade por COVID-19, pode causar, a longo prazo, um aumento da mortalidade devido à resistência bacteriana aos antibióticos⁴⁸.

4.4 Uso de Glicocorticoides no Tratamento da COVID-19

Inicialmente, a OMS não recomendava o uso rotineiro de corticosteroides no tratamento da pneumonia viral causada pelo SARS-CoV-2, como foi publicado em maio de 2020 no “Guia para manejo clínico da COVID-19”²⁴. Mas, à medida que a comunidade científica foi conhecendo melhor a evolução da doença e os processos degenerativos que ocorrem em pacientes com casos mais gra-

ves, os glicocorticoides passaram a receber uma atenção maior de médicos e cientistas de toda parte do mundo como um possível tratamento eficaz contra a COVID-19. Assim, conforme publicado em setembro de 2020 no guia “corticosteroides para COVID-19”, a OMS recomenda fortemente o uso sistêmico de corticosteroides em pacientes com COVID-19 grave ou crítica. Além disso, traz uma recomendação adicional de não se utilizar terapia com corticosteroides em pacientes que não estão com a forma grave da doença⁴⁹.

Para entendermos o papel dos glicocorticoides no tratamento de formas mais graves de COVID-19, devemos primeiramente entender o que acontece no organismo destes pacientes. Para a infecção com SARS-CoV-2, o antígeno pode induzir uma resposta excessiva e prolongada, com a liberação de citocinas e quimiocinas nos organismos infectados. Essa resposta que ficou conhecida como “tempestade de citocinas” pode então levar ao quadro que dá nome ao vírus, a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG, ou, em inglês SRAS) com degeneração tecidual e falência em múltiplos órgãos de forma muito rápida, podendo resultar na morte do paciente em um curto espaço de tempo. Essa resposta inflamatória intensa leva à indução da apoptose de células epiteliais dos pulmões e do endotélio vascular, podendo provocar extravasamento vascular, edema alveolar, alterações imunopatológicas nos pulmões e hipóxia nos tecidos⁵⁰. Portanto, os mediadores inflamatórios desempenham uma importante participação na patogênese da SRAG.

Os glicocorticoides, também conhecidos como corticosteroides ou somente corticoides, fazem parte de uma classe de hormônios esteroides (derivados endogenamente do colesterol) que possuem diversas aplicações terapêuticas. Esta classe de medicamento consiste em potentes fármacos anti-inflamatórios, e a inflamação é uma resposta essencial para controlar infecções, atuando como parte do sistema imune. Os glicocorticoides reduzem de forma muito intensa a resposta inflamatória ao alterar a concentração, a distribuição e a função dos leucócitos periféricos. Também atuam suprimindo as citocinas e quimiocinas inflamatórias. Os efeitos induzidos pelos glicocorticoides ocorrem por meio da sua interação com seus receptores amplamente distribuídos no organismo. Esses receptores são na sua grande maioria receptores intracelulares, que após serem estimulados, se dirigem para o núcleo, alterando a transcrição de diversos tipos de genes. Entre 10 a 20% dos genes expressos em uma célula sofrem regulação pelos glicocorticoides⁵¹. Dessa forma, é possível perceber como os glicocorticoides são boas opções terapêuticas para inúmeras doenças, mas infelizmente também trazem uma lista imensa de efeitos adversos ao paciente, tais como,

a síndrome de Cushing iatrogênica com acúmulo de gordura na face, tronco, nuca e fossa supraclavicular, acne, insônia, aumento de apetite, hiperglicemia, resistência à insulina, degradação proteica acentuada e consequentemente miopatia, perda muscular e estrias, osteoporose, diabetes, úlceras pépticas, etc. Como em todos aspectos da medicina, é preciso avaliar os benefícios terapêuticos em detrimento aos possíveis efeitos adversos que possam ocorrer com o tratamento. Quando os glicocorticoides são administrados por um período curto de tempo (menor do que duas semanas), não é comum observar reações adversas graves, mesmo que em doses mais altas⁵¹.

A inflamação, independente de qual seja sua natureza, irá causar extravasamento de líquido dos vasos e migração leucocitária para o tecido inflamado, que ocorrem após o contato de moléculas de adesão dos leucócitos com células endoteliais, sendo esse fenômeno inibido pelos

glicocorticoides. Assim, algumas horas após a administração de glicocorticoide, ocorrerá redução de neutrófilos, da ativação dos macrófagos e de outras células apresentadoras de antígenos, nos tecidos inflamados. Além de produzir efeitos sobre as atividades dos leucócitos, os glicocorticoides também inibem a enzima Fosfolipase A₂, importante na síntese de ácido araquidônico que pela via da ciclooxigenase (COX), dará origem à prostaglandinas, tromboxano e leucotrienos. Outra ação anti-inflamatória importante desses medicamentos é a inibição da expressão do gene que codifica a ciclooxigenase 2 (COX 2), e a indução de anexina-I que atua bloqueando respostas pró-inflamatórias (atuando como anti-inflamatório endógeno)⁵². Por motivos semelhantes de ação anti-inflamatória, os glicocorticoides também são imunossupressores, e desta forma não deve ser administrado de forma precoce em pacientes com a COVID-19, pois essa imunossupressão irá favorecer a replicação do vírus.



Além disso, pelo mesmo motivo, não deve ser administrado em pacientes que não possuem a forma grave ou crítica da doença, pois com a imunossupressão, esse paciente pode passar a ter um quadro agravado. É importante lembrar sempre que a terapia com glicocorticoide não corrige a causa da doença, apenas limita os efeitos que a resposta inflamatória irá promover no organismo da pessoa, como a tempestade de citocinas que acontece em pacientes de maior gravidade, que leva a SRAG ou a falência extrapulmonar de diversos órgãos, levando a complicações muito grave e até a morte.

A OMS descreve em seu documento que um paciente com COVID-19 é crítico quando tem os critérios para síndrome respiratória aguda grave (SRAG): síndrome gripal que apresente: Dispneia/desconforto respiratório ou pressão persistente no tórax ou saturação de O₂ menor que 95% em ar ambiente ou coloração azulada de lábios ou rosto²⁶ ou sepse, choque séptico ou outras condições que normalmente exigiria o fornecimento de terapias de suporte à vida, como ventilação mecânica (invasiva ou não invasiva) ou terapia vasopressora; grave, quando tem um dos critérios listados a seguir: saturação de oxigênio <90% (pode variar entre pacientes) no ar ambiente, frequência respiratória > 30 respirações por minuto em adultos e crianças > 5 anos; ≥ 60

em crianças com menos de 2 meses; ≥ 50 em crianças 2-11 meses; e ≥ 40 em crianças de 1 a 5 anos, sinais de dificuldade respiratória grave (ou seja, uso de músculo acessório, incapacidade de completar frases completas; e em crianças, muito severo parede torácica retirada, grunhido, cianose central ou presença de qualquer outros sinais gerais de perigo). O paciente é classificado com COVID-19 não grave se nenhum dos sinais e sintomas acima existirem⁴⁹. Esses critérios de classificação para a gravidade dos pacientes com COVID-19 são encontrados de forma semelhante no manual publicado pelo Ministério da Saúde no Brasil²⁶.

Portanto, as recomendações apontam para se fazer o uso de glicocorticoides em pacientes com COVID-19 grave ou crítica, para não iniciar o tratamento de forma precoce (iniciar após 5 a 7 dias) e dessa forma não inibir a resposta imune contra o vírus, o que levará ao aumento da carga viral e agravamento da doença. O tempo correto de administração e a dose de glicocorticoides são muito importantes para uma evolução positiva do quadro do paciente. A terapia sistêmica pode ser realizada de forma intravenosa (IV) ou oral com o uso de Hidrocortisona, Dexametasona, Metilprednisolona, Prednisolona e Prednisona. As doses variam com o quadro do paciente e deve ser sempre consultado o proto-

colo local do hospital. A via de administração varia com o estado do paciente e as formas farmacêuticas disponíveis para a administração. Em seu documento publicado em setembro de 2020 a OMS deixa claro que o período de tratamento com glicocorticoide deve ser por um período de 7 a 10 dias. Outro alerta da OMS é que essas recomendações não se aplicam para uso de glicocorticoide administrados pela via transdémica e nem pela via inalatória, para uso em dose excessivas e nem para regimes terapêuticos longos ou de forma profilática⁴⁹.

4.5 Terapias com Imunoglobulinas

A fim de delimitar o uso de imunoglobulinas para o tratamento da COVID-19, esta sessão será dividida em dois tópicos:

1 - Uso do plasma convalescente

2 - Uso de anticorpos monoclonais

4.5.1 1 - Uso do plasma convalescente para o tratamento da COVID-19

Ao se recuperar da COVID-19, o paciente pode desenvolver uma defesa natural contra o SARS-CoV-2: os anticorpos, que estão presentes no plasma sanguíneo. Este plasma rico em anticorpos específicos para a doença é conhecido como plasma convalescente, que poderá ser doado e transfundido aos pacientes que apresentem a COVID-19 como uma opção de tratamento. Se optar pela concentração desta amostra, origina-se a imunoglobulina hiper imune, também utilizada com o objetivo de neutralizar o patógeno específico e conferir imunidade passiva aos transfundidos⁵³.

Estudos preliminares mostraram que a administração do plasma convalescente contendo anticorpos para a COVID-19 foi seguida pela melhora clínica dos pacientes⁵⁴ aumentando a saturação da hemoglobina com oxigênio, diminuindo os níveis de proteína C reativa em casos severos da doença e não gerou efeitos adversos significativos⁵⁵. Esta técnica já tem sido utilizada para o tratamento de SARS, como o último recurso para elevar a taxa de sobrevivência em pacientes

sem melhora significativa com o tratamento com glicocorticoide metilprednisona⁵⁶. Há também na literatura a descrição de tratamento para H1N1 e Ebola com a mesma técnica. Estudos mostraram que o uso do plasma convalescente pode diminuir o tempo de internação hospitalar e a mortalidade de pacientes^{57,58}. O mecanismo de ação desta técnica é relacionado à especificidade da ligação dos anticorpos gerados e o vírus SARS-CoV-2. Este reconhecimento leva à ligação e neutralização das partículas virais, conferindo a proteção imunológica⁵⁹.

4.5.2 2 - Uso de anticorpos monoclonais para o tratamento da COVID-19

Atualmente, os anticorpos monoclonais são considerados a principal classe de biofármacos no combate a infecções virais. Esta é uma tecnologia bem estabelecida com vantagens em relação à especificidade, segurança e pureza.

No vírus SARS-CoV-2 há vários possíveis alvos para o desenvolvimento de anticorpos monoclonais, como o domínio de ligação ao receptor (RBD, do inglês, *receptor binding domain*) da subunidade S1 da proteína *spike*, responsável pela interação com o receptor celular, que leva à ligação do vírus às células hospedeiras⁶⁰.

O Tocilizumab é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante anti-receptor de interleucina 6 (IL-6) humana, que pode se ligar tanto ao receptor solúvel de interleucina-6 (sIL-6R) quanto ao receptor de membrana de interleucina-6 (mIL-6R). Inicialmente, ele foi utilizado no tratamento de artrite reumatoide, mas há registros de resultados promissores no tratamento da COVID-19 severa e crítica⁶¹⁻⁶⁴.

As citocinas desempenham um importante papel na patogênese desta doença. Durante o processo infeccioso da COVID-19, um grande número de linfócitos T e macrófagos mononucleares são ativados, causando a produção de várias citocinas, como a IL-6, que, ao se ligar aos receptores previamente citados acima, podem levar à tempestade de citocinas e uma resposta inflamatória exacerbada nos órgãos e tecidos, especialmente nos pulmões. Ao se ligar aos receptores de IL-6 com alta afinidade, o Tocilizumab impede que estes eventos aconteçam,

atuando como um inibidor da ligação da IL-6 aos receptores⁶⁵.

O Itolizumab é um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado anti-CD6 que se liga ao domínio 1 do CD6, um receptor presente em células T efectoras. Ao se ligar, ele inibe a proliferação e ativação de células T virgens que leva a uma considerável redução de citocinas pró-inflamatórias. Ainda em fase de teste, mostrou resultados preliminares promissores no trabalho de Xu e colaboradores envolvendo 20 pacientes⁶⁵.

4.6 Referências

1. Soy M, Keser G, Atagündüz P, Tabak F, Atagündüz I, Kayhan S. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. Clin Rheumatol. 2020;39(7):2085–94.
2. Ashour HM, Elkhatib WF, Rahman MM, Elshabrawy HA. Insights into the recent 2019 novel coronavirus (Sars-coV-2) in light of past human coronavirus outbreaks. Pathogens. 2020;9(3):1–15.
3. Yang Y, Peng F, Wang R, Guan K, Jiang T, Xu G, et al. The Deadly Coronaviruses: The 2003 SARS Pandemic and The 2020 Novel Coronavirus Epidemic in China , The Company' s Public News and Information. J Autoimmun [Internet]. 2020;109(January):102487. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896841120300470?via%3Dihub>
4. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020;382(18):1708–20.
5. Risitano AM, Mastellos DC, Huber-Lang M, Yancopoulou D, Garlanda C, Ciceri F, et al. Complement as a target in COVID-19? Nat Rev Immunol [Internet]. 2020;20(6):343–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-020-0320-7>
6. Stuiver PC, Van Der Kaay HJ. Antimalarial agents. Ned Tijdschr Geneesk. 1988;132(8):332–5.

7. Ben-Zvi I, Kivity S, Langevitz P, Shoenfeld Y. Hydroxychloroquine: From malaria to autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012;42(2):145–53.
8. Clarke AK. Antimalarial drugs in the treatment of rheumatological diseases [3]. *Br J Rheumatol*. 1998;37(5):580.
9. Sperber K, Quraishi H, Kalb TH, Panja A, Stecher V, Mayer L. Selective regulation of cytokine secretion by hydroxychloroquine: inhibition of interleukin 1 alpha (IL-1-alpha) and IL-6 in human monocytes and T cells. *J Rheumatol* [Internet]. 1993 May;20(5):803–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8336306>
10. van den Borne BE, Dijkmans BA, de Rooij HH, le Cessie S, Verweij CL. Chloroquine and hydroxychloroquine equally affect tumor necrosis factor-alpha, interleukin 6, and interferon-gamma production by peripheral blood mononuclear cells. *J Rheumatol* [Internet]. 1997 Jan;24(1):55–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9002011>
11. Li R, Lin H, Ye Y, Xiao Y, Xu S, Wang J, et al. Attenuation of antimalarial agent hydroxychloroquine on TNF- α -induced endothelial inflammation. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2018 Oct;63:261–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1567576918303850>
12. Sacre K, Criswell LA, McCune JM. Hydroxychloroquine is associated with impaired interferon-alpha and tumor necrosis factor-alpha production by plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(3).
13. Moudgil KD, Choubey D. Cytokines in Autoimmunity: Role in Induction, Regulation, and Treatment. *J Interf Cytokine Res* [Internet]. 2011 Oct;31(10):695–703. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jir.2011.0065>
14. Sinha N, Balayla G. Hydroxychloroquine and covid-19. *Postgrad Med J*. 2020;550–5.
15. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases. *Lancet Infect Dis* [In-

ternet]. 2003 Nov;3(11):722-7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309903008065>

16. Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, Neyts J, Ranst M Van. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2004 Oct;323(1):264-8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006291X0401839X>

17. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology* [Internet]. 2005 Aug 22;269(2):69. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16115318>

18. Savarino A, Di Trani L, Donatelli I, Cauda R, Cassone A. New insights into the antiviral effects of chloroquine. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2006 Feb;6(2):67-9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309906703619>

19. Yan Y, Zou Z, Sun Y, Li X, Xu K-F, Wei Y, et al. Anti-malaria drug chloroquine is highly effective in treating avian influenza A H5N1 virus infection in an animal model. *Cell Res* [Internet]. 2013 Feb 4;23(2):300-2. Available from: <http://www.nature.com/articles/cr2012165>

20. Touret F, de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Res* [Internet]. 2020 May;177:104762. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166354220301145>

21. Colson P, Rolain J-M, Lagier J-C, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2020 Apr;55(4):105932. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924857920300820>

22. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Mar 5;382(10):970-1. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2001468>

23. Hashem AM, Alghamdi BS, Algaissi AA, Alshehri FS, Bukhari A, Alfaleh MA, et al. Therapeutic use of chloroquine and hydroxychloroquine in COVID-19 and

other viral infections: A narrative review. *Travel Med Infect Dis* [Internet]. 2020 May;35:101735. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1477893920302143>

24. World Health Organization. Clinical management of COVID-19. 2020;

25. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-Infections in People with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *SSRN Electron J*. 2020;(January).

26. Ministério da Saúde Brasil. Orientações para manejo de pacientes com COVID-19. Coronavírus COVID-19. 2020. p. 1-49.

27. Goldman RC, Fesik SW, Doran CC. Role of protonated and neutral forms of macrolides in binding to ribosomes from gram-positive and gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990;34(3):426-31.

28. Retsema J, Girard A, Schelkly W, Manousos M, Anderson M, Bright G, et al. Spectrum and mode of action of azithromycin (CP-62,993), a new 15-membered-ring macrolide with improved potency against gram-negative organisms. *Antimicrob Agents Chemother*. 1987;31(12):1939-47.

29. Ortiz-Prado E, Simbaña-Rivera K, Gómez- Barreno L, Rubio-Neira M, Guaman LP, Kyriakidis NC, et al. Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2020 Sep;98(1):115094. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0732889320304715>

30. Swanson RN, Lainez-Ventosilla A, De Salvo MC, Dunne MW, Amsden GW. Once-daily azithromycin for 3 days compared with clarithromycin for 10 days for acute exacerbation of chronic bronchitis: A multicenter, double-blind, randomized study. *Treat Respir Med*. 2005;4(1):31-9.

31. Dunne MW. Randomized, double-blind study of the clinical efficacy of 3 days of azithromycin compared with co-amoxiclav for the treatment of acute otitis media. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2003 Aug 13;52(3):469-72. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF01337937>

32. Arguedas A, Emparanza P, Schwartz RH, Soley C, Guevara S, De Caprariis PJ, et al. A randomized, multicenter, double blind, double dummy trial of single dose azithromycin versus high dose amoxicillin for treatment of uncomplicated acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(2):153–61.
33. Bevan CD, Ridgway GL, Rothermel CD. Efficacy and safety of azithromycin as monotherapy or combined with metronidazole compared with two standard multidrug regimens for the treatment of acute pelvic inflammatory disease. *J Int Med Res*. 2003;31(1):45–54.
34. Haydar D, Cory TJ, Birket SE, Murphy BS, Pennypacker KR, Sinai AP, et al. Azithromycin Polarizes Macrophages to an M2 Phenotype via Inhibition of the STAT1 and NF- κ B Signaling Pathways. *J Immunol*. 2019;203(4):1021–30.
35. Gensel JC, Kopper TJ, Zhang B, Orr MB, Bailey WM. Predictive screening of M1 and M2 macrophages reveals the immunomodulatory effectiveness of post spinal cord injury azithromycin treatment. *Sci Rep*. 2017;7(January):1–10.
36. Walkey AJ, Wiener RS. Macrolide antibiotics and survival in patients with acute lung injury. *Chest* [Internet]. 2012;141(5):1153–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-1908>
37. Kawamura K, Ichikado K, Suga M, Yoshioka M. Efficacy of azithromycin for treatment of acute exacerbation of chronic fibrosing interstitial pneumonia: A prospective, open-label study with historical controls. *Respiration*. 2014;87(6):478–84.
38. Kawamura K, Ichikado K, Takaki M, Eguchi Y, Anan K, Suga M. Adjunctive therapy with azithromycin for moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a retrospective, propensity score-matching analysis of prospectively collected data at a single center. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2018;51(6):918–24. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.02.009>
39. Li C, Zu S, Deng Y-Q, Li D, Parvatiyar K, Quanquin N, et al. Azithromycin Protects against Zika Virus Infection by. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(November):e00394-19.

40. Retallack H, Di Lullo E, Arias C, Knopp KA, Laurie MT, Sandoval-Espinosa C, et al. Zika virus cell tropism in the developing human brain and inhibition by azithromycin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(50):14408–13.
41. Kouznetsova J, Sun W, Martínez-Romero C, Tawa G, Shinn P, Chen CZ, et al. Identification of 53 compounds that block Ebola virus-like particle entry via a repurposing screen of approved drugs. *Emerg Microbes Infect* [Internet]. 2014 Jan 25;3(1):1–7. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1038/emi.2014.88>
42. Du X, Zuo X, Meng F, Wu F, Zhao X, Li C, et al. Combinatorial screening of a panel of FDA-approved drugs identifies several candidates with anti-Ebola activities. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2020;522(4):862–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.11.065>
43. Touret F, Gilles M, Barral K, Nougairède A, van Helden J, Decroly E, et al. In vitro screening of a FDA approved chemical library reveals potential inhibitors of SARS-CoV-2 replication. *Sci Rep*. 2020;10(1).
44. Andreani J, Le Bideau M, Duflot I, Jardot P, Rolland C, Boxberger M, et al. In vitro testing of combined hydroxychloroquine and azithromycin on SARS-CoV-2 shows synergistic effect. *Microb Pathog*. 2020;145(April):0–3.
45. Gautret P, Lagier J, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2020 Jul;56(1):105949. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
46. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Sevestre J, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel Med Infect Dis* [Internet]. 2020;34(April):101663. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101663>
47. Arshad S, Kilgore P, Chaudhry ZS, Jacobsen G, Wang DD, Huitsing K, et al. Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2020 Aug;97(–January):396–403. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1201971220305348>

48. Nieuwlaat R, Mbuagbaw L, Mertz D, Burrows L, Bowdish DME, Moja L, et al. COVID-19 and Antimicrobial Resistance: Parallel and Interacting Health Emergencies. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Jun 16;40:1–30. Available from: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa773/5858203>
49. World Health Organisation. Corticosteroids for COVID-19. Living Guid 2 Sept 2020 [Internet]. 2020;1–25. Available from: https://app.iloveevidence.com/loves/5e6fdb9669c00e4ac072701d?question_domain=5b1dcd8ae611de-7ae84e8f14&population=5e7fce7e3d05156b5f5e032a&intervention=5d2b2b-62daeedf1d3af33331
50. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the ‘Cytokine Storm’ in COVID-19.’ *J Infect* [Internet]. 2020;80(6):607–13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>
51. Bertram G. Katzung; Anthony J. Trevo. *Farmacologia Básica e Clínica*. McGraw-Hill, editor. 2017. 1216 p.
52. Golan DE, Tashjian AH, Armstrong EJ, Armstrong AW. *Princípios de Farmacologia - A Base Fisiopatológica da Farmacologia*. 3ª. Guanabara Koogan; 2018. 972 p.
53. Valk S, Piechotta V, Kl C, Doree C, Monsef I, Em W, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a rapid review (Review). *CochraneLibrary*. 2020;
54. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients with COVID-19 with Convalescent Plasma. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(16):1582–9.
55. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(17):9490–6.
56. Soo YOY, Cheng Y, Wong R, Hui DS, Lee CK, Tsang KKS, et al. Retrospective comparison of convalescent plasma with continuing high-dose methylprednisolone treatment in SARS patients. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10(7):676–8.

57. Organization WH. Use of convalescent whole blood or plasma collected from patients recovered from Ebola virus disease for transfusion, as an empirical treatment during. 2014;(September):1-19. Available from: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/135591>
58. Hung IFN, To KKW, Lee CK, Lee KL, Chan K, Yan WW, et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4):447-56.
59. Chen L, Xiong J, Bao L, Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020;20(4):398-400. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30141-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30141-9)
60. AminJafari A, Ghasemi S. The possible of immunotherapy for COVID-19: A systematic review. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2020;83(April):106455. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106455>
61. Tang Y, Liu J, Zhang D, Xu Z, Ji J, Wen C. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. *Front Immunol*. 2020;11(July):1-13.
62. Ayerbe L, Risco C, Ayis S. The association between treatment with heparin and survival in patients with Covid-19. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2020;50(2):298-301. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02162-z>
63. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(8):e474-84.
64. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol*. 2020;92(7):814-8.
65. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci US A*. 2020;117(20):10970-5.

5. Aspectos Nutricionais na COVID-19

Autores: Andressa Gomes Batista Manzur, Arianne Rodrigues Guimarães de Oliveira



Andressa Gomes Batista Manzur

Nutricionista graduada pela Faculdade de Saúde Ibituruna (FASI). Mestre em Produção Animal, área produção animal e qualidade de alimentos de origem animal (ICA- UFMG). Pós-graduada em Nutrição Funcional pela VP Centro de Nutrição Funcional, em Belo Horizonte (UNICSUL-São Paulo). Pós-graduada em Nutrição Clínica aplicada à patologias com base na Ortomolecular pela FAPES-São Paulo). Doutoranda em Ciências da Saúde (UNIMON-TES).Atuação em Clínica.



Arianne Rodrigues Guimarães de Oliveira

Nutricionista - Unifenas 2008. Pós-Graduação em Nutrição Clínica Funcional - VP 2015. Mestrado em Ciências PGENF/UFSJ - Conclusão em 2021. Atuação em Clínica atendendo pacientes em todas as faixas etárias.

5.1 Estado Nutricional e COVID-19

O estado nutricional é definido como o grau com o qual as necessidades fisiológicas por nutrientes são supridas. Havendo desequilíbrio nessa relação podem ocorrer distúrbios nutricionais, quer por falta, quer por excesso¹.

Diante da pandemia do COVID-19, o estado nutricional, padrão alimentar e estilo de vida ganham relevância à medida que o conhecimento científico avança^{2,3}. A alimentação se revela importante para prevenção de doenças e é uma das intervenções prioritárias para minimizar consequências da infecção viral. Além disso, a presença de comorbidades também é uma preocupação nesse cenário², os pacientes portadores de doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs) estão mais susceptíveis à ação de infecções oportunistas, virais e bacterianas. Neste sentido, essas pessoas compõem o grupo de risco de indivíduos que estão mais vulneráveis à ação de doenças como a COVID-19^{3,4}.

5.2 Obesidade como Fator de Risco para COVID-19

A Organização Mundial da Saúde (OMS) afirma que a obesidade é um dos mais graves problemas de saúde que temos para enfrentar⁴. Em 2025, a estimativa é de que 2,3 bilhões de adultos ao redor do mundo estejam acima do peso, sendo 700 milhões de indivíduos com obesidade, com o IMC (Índice de Massa Corporal) acima de 30 Kg/m²⁵. No Brasil, essa DCNT (Doença Crônica Não Transmissível) aumentou 67,8% nos últimos treze anos⁵.

Quanto maior o IMC, maior a ameaça de complicação no quadro clínico de pacientes com COVID-19. Quem possui IMC entre 30-35 kg/m² apresenta risco 1,4 vezes maior, enquanto indivíduos com IMC entre 35 e 40 kg/m² têm 1,8 vezes mais risco. Um IMC > 40 kg/m² o risco passa a ser 2,6 vezes maior⁴. Com a redução de peso, o risco de complicações vai diminuindo. A prática rotineira de atividade física e adoção de uma dieta equilibrada devem ser estimulados^{5,2}.

5.3 Idade como Fator de Risco para COVID-19

Distúrbios nutricionais geram consequências para a saúde, principalmente em idosos, nos quais as alterações fisiológicas decorrentes do envelhecimento comprometem a biodisponibilidade dos nutrientes⁵.

Por esse motivo, é particularmente importante neste momento, monitorizar a população idosa, considerando que esta população não apresenta apenas predisposição para DCNT, mas também são vulneráveis ao risco aumentado de desnutrição e infecções. A idade em si, é um fator de risco para o desenvolvimento de COVID-19, acima dos 60 anos o risco aumenta em 2,8 vezes, devido ao declínio funcional do sistema imunitário⁵. A desnutrição pode ocorrer por várias razões, incluindo más condições socioeconômicas, saúde mental, status social e uma série de outras questões multifatoriais. Frequentemente, existem deficiências nutricionais de cálcio, vitamina C, vitamina D, folato e zinco entre populações idosas ou carentes. E essa desnutrição pode deprimir o sistema imunológico já comprometido nos idosos. Uma dieta equilibrada, prebióticos e probióticos, podem contribuir para restaurar ou manter a função das células imunes, aumentando assim a proteção contra as DCNT relacionadas à inflamação crônica⁶.

A ligação entre a gravidade da infecção viral e as DCNT foi observada em outras infecções virais, como a gripe. A inflamação crônica e não tratada, muitas vezes subclínica, está implicada no aparecimento, progressão e desenvolvimento de DCNT. Acredita-se, igualmente, que a inflamação sistêmica subjacente possa exacerbar uma infecção por COVID-19².



Deve-se considerar que não existe um único alimento ou medicamento natural que tenha sido comprovado para prevenir a infecção por COVID-19, o que já foi esclarecido pela OMS. Entretanto, a deficiência ou inadequação do estado nutricional está associada ao comprometimento da função imunológica⁴.

5.4 Importância dos Nutrientes para a Competência Imunológica

Assim como a alimentação modula funções de vários sistemas no corpo, ela exerce também influência sobre o sistema imune. Para que exista uma competência imunológica é necessário ter um *status* de nutrientes adequado^{7,88}.

Quando ocorre déficit proteico, gera um efeito negativo no organismo sobre a quantidade de imunoglobulinas funcionais e tecido linfoide associado ao intestino (GALT). Além disso, aminoácidos como arginina e glutamina são bem reconhecidos por modular o sistema de defesa⁹.

Não só um estado de deficiência influencia negativamente a imunidade, mas a ingestão de más alimentos, classificados como inflamatórios,

como os carboidratos de alto índice glicêmico, podem resultar em sobrecarga mitocondrial e subsequente síntese de radicais livres, afetando a parte imunológica¹⁰. Já o consumo de alimentos fontes de fibra, como os alimentos integrais, têm sido relacionados à mais baixos níveis de citocinas inflamatórias e níveis aumentados de ácidos graxos de cadeia curta⁹ (acetato, propionato e butirato), que têm efeito anti-inflamatório⁹.

Também é relatado que a deficiência de vitaminas pode ser prejudicial. A falta de vitamina A pode prejudicar a imunidade inata, impedindo a regeneração normal das barreiras da mucosa danificadas pela infecção e diminuindo a função dos neutrófilos, macrófagos e células natural killer (NK). Essa vitamina também é necessária para imunidade adaptativa^{11,12,13}. Além disso, em deficiência de vitamina A, ocorre diminuição da atividade fagocítica¹⁴. A suplementação pode reverter esse quadro¹⁵.

Já a vitamina D atua como imunorreguladora¹⁶, o metabólito 1,25-dihidroxicolecalciferol atua evitando a expressão excessiva de citocinas inflamatórias e aumentando ação dos macrófagos. Estimulando também a expressão de peptídeos antimicrobianos¹⁷. Adequados níveis de vitamina D tem sido associados com redução da incidência e severidade de infecções virais, e tem sido proposto

para ajudar no combate à pandemia do COVID-19¹⁸. Além disso, pesquisas observaram associação inversamente proporcional entre níveis de vitamina D e número de casos de COVID-19¹⁹. Doses mais altas são aconselháveis para indivíduos vulneráveis a fim de evitar déficits⁶.

Revisões recentes confirmaram de forma abrangente o papel da vitamina E na imunidade^{20,21}, sendo a sua suplementação capaz de aumentar a resposta imunológica e estar associada à uma maior resistência contra patógenos²².

Outra vitamina que está muito relacionada com a resistência de nosso organismo à patógenos é a vitamina C, altamente concentrada nos leucócitos e utilizada rapidamente durante infecções. Suplementar esta vitamina, demonstra aumentar quimiotaxia de neutrófilos em adultos saudáveis²³. Além disso, aumenta a proliferação de linfócitos T em resposta à infecção, produz citocinas e imunoglobulinas²⁴.

A deficiência de algumas vitaminas do complexo B também é relatada na literatura por prejudicar a competência imune. A falta de vitamina B₆ prejudica maturação e crescimento de linfócitos, produção de anticorpos e atividade das células T²⁵. Altera a quantidade de células T auxiliares e diminui imunoglobulina D sérica. E

isso pode ser corrigido por via suplementar à curto prazo²⁶. A vitamina B₉, tem papel crucial na síntese de ácido nucleico e proteína. Em conjunto com B₆ e B₁₂ fornecem unidades de um carbono, portanto, inadequações alteram significativamente a resposta imune²⁷, sendo sua suplementação em idosos, associada com melhora da função imune geral, proporcionando uma melhor proteção contra infecções²⁸. Já a vitamina B₁₂ em deficiência, pode resultar em diminuição significativa no número de linfócitos e células CD4 e CD8. Porém, a suplementação também pode reverter esses efeitos²⁹. É importante que a B₁₂ esteja em nível suficiente, especialmente em idosos que têm concentrações séricas mais baixas³⁰.

Dentro os oligoelementos, o selênio é essencial para uma resposta imunológica ideal e influencia os sistemas inato e adaptativas, a deficiência de selênio diminui imunoglobulinas e aspectos da imunidade mediada por células. A suplementação pode neutralizar esses efeitos negativos de sua deficiência³¹.

Zinco é outro elemento essencial para células de alta proliferação, especialmente no sistema imune, e influencia as funções imunológicas. A ingestão adequada de zinco ajuda a manter a integridade da pele e da membrana da mucosa, gera efeito antiviral direto na replicação do rinovírus e a sua

suplementação aumenta componentes celulares da imunidade inata³².

Em relação ao cobre, tanto a sua deficiência, quanto o seu excesso, podem desequilibrar aspectos da resposta imune³³. Da mesma forma, qualquer alteração na homeostase celular do ferro por deficiência ou sobrecarga tem consequências funcionais desfavoráveis no sistema imunológico³⁴.

Outra suplementação interessante na infecção é o ômega-3, contendo ácido eicosapentaenóico (EPA) e o ácido docosahexaenóico (DHA), podem inativar os vírus com envelope, modulando as condições lipídicas ideais do hospedeiro para a replicação viral. O EPA e o DHA inibem as enzimas ciclooxigenase (COX) e, portanto, podem ajudar a suprimir a produção de prostaglandina (pró-inflamatória). O bloqueio da ativação plaquetária também é útil para prevenir complicações trombóticas associadas ao COVID-19³⁵. De acordo com esses efeitos, a suplementação pode ser útil para reduzir a gravidade e/ou melhorar a recuperação de pacientes com COVID-19³⁶.

Sendo assim, vitaminas e oligoelementos contribuem para as defesas naturais do corpo apoiando barreiras físicas, imunidade celular e produção de anticorpos³⁷. Nesse contexto, uma terapia nutricional com estratégias de suplementação, indicados

pelos profissionais nutricionista ou médico pode auxiliar o indivíduo em seus processos de defesa contra patógenos.

5.5 Probióticos e COVID-19

Baud e colaboradores apresentam a importância de probióticos para reduzir a incidência e a gravidade de infecções virais do trato respiratório, colocando que as estirpes probióticas documentadas com atividades antivirais e respiratórias devem se tornar parte do arsenal para reduzir o fardo e a gravidade desta pandemia. Além disso, o uso de prebióticos reconhecidos por aumentar a propagação de estirpes probióticas e microrganismos benéficos deve ser recomendada como parte da estratégia geral para achatar a curva³⁹.

A bacterioterapia pode representar um recurso complementar para a prevenção e restauração dos danos da mucosa intestinal da SARS-CoV-2 por meio da modulação da microbiota intestinal e diminuição da inflamação relacionada. Em outras infecções, como o HIV, em que a inflamação intestinal e o comprometimento da microbiota relacionado podem afetar a função da barreira epitelial intestinal, a bacterioterapia demonstrou inibir apoptose, regular vias de sinalização

para produzir citocinas, manter a homeostase epitelial intestinal e recuperar saúde da mucosa intestinal, atenuando assim a inflamação. Os estudos em SARS-CoV-2 são fundamentais para avaliar quais os seus potenciais efeitos nesse contexto⁴⁰.

5.6 Alimentos Potenciais para Terapias Alimentares na COVID-19

Produtos naturais como gengibre, cúrcuma, alho, cebola, canela, limão, nim, manjeriço e pimenta preta são cientificamente comprovados, terem benefícios terapêuticos contra infecções agudas do trato respiratório, incluindo fibrose pulmonar, dano alveolar difuso, pneumonia e síndrome da angústia respiratória aguda, bem como choque séptico associado, lesão pulmonar e renal, todos os quais são sintomas associados com infecção por COVID-19¹⁹.

5.7 Potencial de Fitoterápico na COVID-19

Assim como alimentos, alguns fitoterápicos são relatados na literatura por terem efeitos anti-virais. A suplementação com um fitoterápico específico, *Equinácea*, foi citada como possibilidade para a COVID-19, por já atuar em sintomas de infecções respiratórias agudas (IRA) e resfriado comum, principalmente quando usada logo inicialmente. Porém, ainda não foram encontrados estudos com *Echinacea* na prevenção ou tratamento da COVID-19⁴¹. Mas já existe associação *in vitro*⁴².

5.8 Considerações Finais

Uma alimentação correta e um estado nutricional adequado se torna extremamente importante não apenas para evitar a presença de doenças crônicas não transmissíveis que podem resultar em estados mais graves da COVID-19, mas também para modular inflamação. A subestimação da importância da nutrição nesse momento pode definir o resultado dos indivíduos infectados³⁸. Por esse motivo, a ciência deve se concentrar não apenas em tratamentos eficazes, mas em nutrição funcional, bacterioterapia e boas suplementações, pensando em

reequilíbrio orgânico, intestinal e uma competente defesa imune.

5.9 Referências

1. Lopes, ACS, *et al.* Estado nutricional: antropometria, consumo alimentar e dosagens bioquímicas de adultos e idosos - projeto Bambuí um estudo de base populacional. REME - Revista Mineira de Enfermagem, Belo Horizonte, ano 2009, v. 12.4, n. 1, 31 mar. 2009. Enfermagem, p. 483-493. Disponível em: <http://www.reme.org.br/artigo/detalhes/292>. Acesso em: 22 set. 2020.
2. Dias M.; Correia C., Moreira, A. Intervenção Nutricional em Tempos de Pandemia por COVID-19. Gazeta Médica, v. 7, n. 2, 30 jun. 2020.
3. Paixão de gois, B; DP, A; Lays Soares Lopes, K; Campos Corgosinho, F. Suplementação e alimentação adequada no contexto atual da pandemia causada pela COVID-19. Desafios - Revista Interdisciplinar da Universidade Federal do Tocantins, v. 7, n. Especial-3, p. 89-96, 22 abr. 2020.
4. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K. *et al.* Factors associated with COVID-19-related death using Open Safely. *Nature* 584, 430-436 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>
5. COVID e obesidade: Conhecendo o risco. ABESO, São Paulo, 24 de jul de 2020. Disponível em: <https://abeso.org.br/covid-19-conhecendo-o-risco/>. Acesso em: 16 de set. de 2020.
6. Zabetakis, I.; Lordan, R.; Norton, C.; Tsoupras, A. COVID-19: The Inflammation Link and the Role of Nutrition in Potential Mitigation. *Nutrients* 2020, 12, 1466.
7. Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A review of micronutrients and the immune system-working in harmony to reduce the risk of infection. *Nutrients* 2020; 12(1): 236. doi: 10.3390/nu12010236.
8. Padovani RM, Amaya-Farfán J, Colugnati FAB, *et al.* Dietary reference intakes: aplicabilidade das tabelas em estudos nutricionais. *Rev Nutr.* 2006;19:741-60.

9. Iddir, M.; Brito, A.; Dingeo, G.; Fernandez Del Campo, S.S.; Samouda, H.; La Frano, M.R.; Bohn, T. Strengthening the immune system and reducing inflammation and oxidative stress through diet and nutrition: Considerations during the COVID-19 crisis. *Nutrients* 2020; 12(6), 1562. doi: 10.3390/nu12061562.
10. Monnier L; Mas E.; Ginet C.; Michel F.; Villon L.; Cristol J.P, Colette C. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2006, 295, 1681-1687. doi: 10.1001/jama.295.14.1681.
11. Stephensen CB. Vitamin A, infection, and immune function. *Annu Rev Nutr* 2001; 21, 167-192. doi: 10.1146/annurev.nutr.21.1.167.
12. Villamor E, Fawzi WW. Effects of vitamin A supplementation on immune responses and correlation with nutritional outcome. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18, 446-464. doi: 10.1128/CMR.18.3.446-464.2005
13. Sommer A, Katz J, Tarwotjo I. Increased risk of respiratory disease and diarrhea in children with preexisting mild vitamin A deficiency. *Am J Clin Nutr* 1984; 40, 1090-1095. doi: [10.1093/ajcn/40.5.1090](https://doi.org/10.1093/ajcn/40.5.1090).
14. Dawson HD, Li NQ, Deciccio KL, Nibert JA, Ross AC. Chronic marginal vitamin A status reduces natural killer cell number and activity and function in aging Lewis rats. *J Nutr* 129, 1510-1517. doi: 10.1093/jn/129.8.1510.
15. Aukrust P, Mueller F, Ueland T, Svardal A, Berge R, Froland SS. Decreased vitamin A levels in common variable immunodeficiency: vitamin A supplementation *in vivo* enhances immunoglobulin production and downregulates inflammatory responses. *Eur J Clin Invest* 2000; 30, 252-259. doi: [10.1046/j.1365-2362.2000.00619.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.2000.00619.x).
16. Veldman CM, Cantorna MT, DeLuca HF. Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor in the immune system. *Arch Biochem Biophys* 2000; 374, 334-338. doi: 10.1006/abbi.1999.1605.
17. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich, S, Garland CF, Giovannucci E. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol In-*

fec 2006; 134, 1129-1140. doi: 10.1017/S0950268806007175.

18. Wimalawansa S.J. Global epidemic of coronavirus--COVID-19: What we can do to minimize risks I. *Eur. J. Biomed. Pharm. Sci.* 2020, 7(3), 432-438. doi: https://www.researchgate.net/profile/Sunil_Wimalawansa/publication/340102912_Global_epidemic_of_coronaviruses--COVID-19_What_can_we_do_to_minimize_risks__EJBPS/links/5e78eb434585158bd50069f3/Global-epidemic-of-coronaviruses--COVID-19-What-can-we-do-to-minimize-risks-EJBPS.pdf

19. Thota SM, Balan V, Sivaramakrishnan V. Natural products as home-based prophylactic and symptom management agents in the setting of COVID-19. *Phytotherapy Research* 2020; 1-20. doi: 10.1002/ptr.6794.

20. Wintergerst, ES, Maggini, S & Hornig, DH. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. *Ann Nutr Met.* 2007; 51, 301-323. doi: 10.1159/000107673.

21. Meydani, SN, Han, SN & Wu, D. Vitamin E and immune response in the aged: molecular mechanism and clinical implications. *Immunol Rev* 2005; 205, 269-284. doi:10.1111/j.0105-2896.2005.00274.x.

22. Meydani SN , et al. A suplementação de vitamina E aumenta a imunidade mediada por células em idosos saudáveis. *Am J Clin Nutr* 1990; 52:557-563.

23. Anderson, R, Oosthuizen, R, Maritz, R, Theron, A & Van Rensburg, AJ (1980). The effects of increasing weekly doses of ascorbate on certain cellular and humoral immune functions in normal volunteers. *Am J Clin Nutr* 33, 71-76. doi: 10.1093/ajcn/33.1.71.

24. Jeng, KC, Yang, CS, Siu, WY, Tsai, YS, Liao, WJ & Kuo, JS (1996) Supplementation with vitamin C and E enhances cytokine production by peripheral blood mononuclear cells in healthy adults. *Am J Clin Nutr* 64, 960-965. doi: 10.1093/ajcn/64.6.960.

25. Rall, LC & Meydani, SN (1993) Vitamin B₆ and immune competence. *Nutr Rev* 51, 217-225. doi: 10.1111/j.1753-4887.1993.tb03109.x.

26. Miller, LT & Kerkvliet, NT (1990) Effect of vitamin B₆ on immune competence in the elderly. *Ann NY Acad Sci* 587, 49–54. doi: 10.1111/j.1749-6632.1990.tb00132.x.
27. Dhur, A, Galan, P & Hercberg, S (1991) Folate status and the immune system. *Progr Food Nutr Sci* 15(1-2), 43–60.
28. Troen, AM, Mitchell, B, Sorensen, B, Wener, MH, Johnston, A, Wood, B, Selhub, J, McTiernan, A, Yasui, Y, Oral, E, Potter, JD & Ulrich, CM (2006) Unmetabolized folic acid in plasma is associated with reduced natural killer cell cytotoxicity among postmenopausal women. *J Nutr* 136, 189–194. doi: 10.1093/jn/136.1.189.
29. Tamura, J, Kubota, K, Murakami, H, Sawamura, M, Matsushima, T, Tamura, T, Saitoh, T, Kurabayashi, H & Naruse, T (1999) Immunomodulation by vitamin B₁₂: augmentation of CD8⁺T lymphocytes and natural killer (NK) cell activity in vitamin B₁₂-deficient patients by methyl-B₁₂ treatment. *Clin Exp Immunol* 116, 28–32. doi: 10.1046/j.1365-2249.1999.00870.x.
30. Stabler, SP, Lindenbaum, J & Allen, RH (1997) Vitamin B₁₂ deficiency in the elderly: current dilemmas. *Am J Clin Nutr* 66, 741–749. doi: 10.1093/ajcn/66.4.741.
31. Arthur, JR, McKenzie, R & Beckett, GJ (2003) Selenium in the immune system. *J Nutr* 133, 1457S–1459S. doi: 10.1093/jn/133.5.1457S
32. Prasad, AS (2000) Effects of zinc deficiency on immune functions. *J Trace Elem Exp Med* 13, 1–30. doi: 10.1002/(SICI)1520-670X(2000)13:1%3C1::AID-JTRA3%3E3.0.CO;2-2.
33. Percival, SS (1988) Copper and immunity. *Am J Clin Nutr* 67, 1064S–1085S. doi: 10.1093/ajcn/67.5.1064S.
34. Oppenheimer, SJ (2001) Iron and its relation to immunity and infectious disease. *J Nutr* 131, 616S–635S. doi: 10.1093/jn/131.2.616S.
35. Maggini S, Wintergerst ES, Beveridge S, Hornig DH. Selected vitamins and

trace elements support immune function by strengthening epithelial barriers and cellular and humoral immune responses. *Br J Nutr.* 2007 Oct;98 Suppl 1:S29-35. doi: 10.1017/S0007114507832971.

36. Lordan, R.; Tsoupras, A.; Zabetakis, I. Platelet activation and prothrombotic mediators at the nexus of inflammation and atherosclerosis: Potential role of antiplatelet agents. *Blood Rev.* 2020, 100694. doi: 10.1016/j.blre.2020.100694.

37. Brugliera L, Spina A, Castellazzi P, Cimino P, Arcuri P, Negro A, Houdayer E, Alemanno F, Giordani A, Mortini P, Iannaccone S. Nutritional management of COVID-19 patients in a rehabilitation unit. *Eur J Clin Nutr.* 2020 Jun;74(6):860-863. doi: 10.1038/s41430-020-0664-x

38. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, Colette C. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2006, 295, 1681-1687. doi: 10.1001/jama.295.14.1681.

39. Baud D, Dimopoulou Agri V, Gibson GR, Reid G, Giannoni E. Using Probiotics to Flatten the Curve of Coronavirus Disease COVID-2019 Pandemic. *Front Public Health.* 2020;8:186. Published 2020 May 8. doi:10.3389/fpubh.2020.00186.

40. Ceccarelli G, Scagnolari C, Pugliese F, Mastroianni CM, d'Ettorre G. Probiotics and COVID-19. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(8):721-722. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30196-5.

41. Aucoin M, Cooley K, Saunders PR, et al. The effect of *Echinacea* spp. on the prevention or treatment of COVID-19 and other respiratory tract infections in humans: A rapid review [published online ahead of print, 2020 Aug 1]. *Adv Integr Med.* 2020;10.1016/j.aimed.2020.07.004. doi:10.1016/j.aimed.2020.07.004.

42. Signer, J., Jonsdottir, HR, Albrich, WC *et al.* Atividade virucida in vitro de Echinaforce®, uma preparação de *Echinacea purpurea*, contra coronavírus, incluindo coronavírus do resfriado comum 229E e SARS-CoV-2. *Virology* **17**, 136 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12985-020-01401-2>.

6. COVID-19 na Atenção Primária à Saúde: Processo de Trabalho

Autores: Suélen Ribeiro Miranda Pontes Duarte, Brendha Carvalho Pontes Duarte, Rodrigo Petrim Cruz, Gabriela Gonzaga, Vanderléa Aparecida Silva Gonzaga



Suélen Ribeiro Miranda Pontes Duarte

Enfermeira, Mestre em Psicologia da Saúde. Filiação: Faculdade de Medicina de Itajubá. Graduada em Enfermagem, Mestre em Psicologia da Saúde em 2011, especialista em Saúde da Família pela Escola de Enfermagem Wenceslau Braz (EEWB) em 2007. Professora da Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIIt) nos eixos de Integração, Ensino, Serviço e Comunidade (IESC), Habilidades e Atitudes Médicas (HAM). Membro do Comitê de Ética em Pesquisa - CEP, Coordenadora do Núcleo de Responsabilidade Social NRS, Membro docente do Núcleo de Extensão, e coordenadora de 4 trabalhos extensionistas. Coordenadora de módulo IESC.



Brendha Carvalho Pontes Duarte

Acadêmica do 3º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá. Filiação: Faculdade de Medicina de Itajubá. Graduanda em Medicina pela Faculdade de Medicina de Itajubá (2018-2023). Fundadora e Coordenadora Geral do Programa CORciento (2018-2020), atividade extensionista que atua na comunidade em parceria com a Prefeitura Municipal de Itajubá. Representante Discente no Núcleo de Extensão (NEx) e no Núcleo de Responsabilidade Social (NRS). Membro da liga de Neurocirurgia e secretária da liga de Cirurgia Vascular.



Rodrigo Petrim Cruz

Acadêmico do 3º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá. Filiação: Faculdade de Medicina de Itajubá, Graduado em Engenharia Civil pelo Centro Universitário do Sul de Minas (Unis) em 2017, graduando Medicina na Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIIt). Fundador de dois projetos extensionistas: MedEduca (2018) e Academic Experience (2020). O primeiro voltado para conhecimento em saúde das escolas públicas na cidade de Itajubá/MG e o segundo focado em divulgar relatos de intercambistas sobre suas experiências internacionais.



Gabriela Gonzaga

Acadêmica do 3º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá. Filiação: Faculdade de Medicina de Itajubá. Graduada em Engenharia Ambiental pela Universidade Federal de Itajubá (UNIFEI) - Campus Itajubá. Entre 2013 e 2014, realizou graduação sanduiche na University of South Australia (UniSA), Austrália, como bolsista do Programa Ciência Sem Fronteiras. Também foi membro-fundador da GEIA Jr, empresa júnior de projetos e consultoria ambiental da UNIFEI. Entre 2015 e 2016, desenvolveu um projeto de iniciação científica voltada para a área de classificações climáticas, como bolsista do CNPq. Em 2018 iniciou uma nova graduação em Medicina na Universidade Anhembi Morumbi (UAM), em São Paulo. Em 2019 foi vice-presidente da Liga de Dermatologia da UAM. Atualmente graduanda de Medicina na Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIT) e membro da Liga de Dermatologia da FMIT. Representante discente do Núcleo de Responsabilidade Social.



Vanderléa Aparecida Silva Gonzaga

Mestre na Atenção Primária em Saúde no Sistema Único de Saúde - USP. Filiação: Faculdade de Medicina de Itajubá. Mestre na Atenção Primária em Saúde no Sistema Único de saúde pela Universidade de São Paulo (USP) em 2016, especialista em Saúde da Família pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) em 2003, Saúde Pública pela Universidade de Pernambuco (UPE) em 1997. Professora da Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIT) nos eixos de Integração, Ensino, Serviço e Comunidade, Habilidades e Atitudes Médicas. Membro do Núcleo de Responsabilidade Social NRS.

6.1 Introdução

A rápida disseminação do novo coronavírus (SARS-CoV-2) por todos os continentes foi responsável pela pandemia da doença COVID-19¹. Ela tem sido um grande desafio para a ciência e para as populações, além de impor que os sistemas de saúde se reorganizem e deem respostas de forma rápida e imediata.² Nesse sentido, e na ausência de vacinas e de medicamentos específicos, foram adotadas como primeiras ações governamentais medidas de saúde pública como distanciamento e isolamento social, vigilância dos casos da doença e aumento do número de leitos nas unidades de terapia intensiva^{1,2}. Além disso, a gravidade da pandemia também fez com que alguns governos decretassem *lockdown* na tentativa de frear a velocidade de novas infecções, evitando o colapso do sistema de saúde, o aumento da mortalidade e o sofrimento³. Assim, no Brasil, para o enfrentamento desta pandemia, tem sido necessário investimento para o fortalecimento do Sistema Único de Saúde (SUS), em todos os seus seguimentos, no que se refere à vigilância, ao cuidado em todos os seus níveis, à promoção e à pesquisa⁴.

Os princípios de universalidade, integralidade e equidade, além da capilaridade de serviços pelo território brasileiro, dão ao SUS grande capacidade de afrontar esta pandemia⁴. Como porta de entrada preferencial para o SUS, a Atenção Primária à Saúde (APS), com suas equipes de Saúde (equipes de Saúde da Família – eSF – e equipes de Atenção Básica Família – eAB), integra ações preventivas e curativas aos indivíduos e comunidades, apresentando importantes respostas às demandas de saúde, sejam elas, agudas ou crônicas, o que tem gerado impactos positivos na população, como redução de mortalidade e desigualdades em saúde^{1,3-5}. Por este motivo, é urgente que a APS assuma o protagonismo como ordenadora do SUS, estabelecendo um processo de trabalho potente nas unidades básicas de saúde (UBS), para garantir o cuidado integral às pessoas neste momento de combate ao COVID-19, já que cerca de 80% dos casos é leve, e grande parte dos casos moderados procura a rede básica como primeiro acesso¹. Ademais, atributos como acesso de primeiro contato, vínculo longitudinal, integralidade, coordenação da atenção, responsabilidade territorial, orientação comunitária, monitoramento das famílias vulneráveis e responsabilidade sanitária que orientam a APS têm se mostrado fundamental para a contenção da pandemia. Tais princípios também contribuem para o não agravamento das pessoas com

COVID-19, assim como para o apoio e vigilância à saúde das populações, além de atender os problemas de saúde consequentes do isolamento social e da pouca qualidade de vida social e econômica, como transtornos mentais, violência doméstica e alcoolismo^{1,2}.

Sendo assim, para garantir um atendimento seguro, eficaz e de qualidade na APS, são necessários reorganização do processo de trabalho nos serviços de saúde, planejamento apoiado em dados, estratégias de ação específicas e adequada destinação de recursos financeiros para o enfrentamento da pandemia em curso¹.

Diante do exposto, este trabalho tem por objetivo realizar uma revisão narrativa do processo de trabalho na Atenção Primária à Saúde para o enfrentamento da pandemia do COVID-19.

6.2 Processo de Trabalho na APS frente a COVID-19

De acordo com o último censo do COVID-19 realizado pelo Ministério da Saúde, atualizado no dia 09/09/2020, o Brasil apresenta 4.197.888 casos confirmados para a

doença e 128.539 óbitos⁶. Esses dados demonstram a rápida progressão da doença no Brasil, evidenciado pela dificuldade de controle do isolamento social e por certa despreocupação pelo contágio observada na população ao longo do ano. Dessa forma, a APS possui um papel fundamental no combate ao Coronavírus, uma vez que possui todas as ferramentas necessárias para a contenção da pandemia. Apesar de possuir entraves econômicos e de gestão, a APS é o pilar de sustentação do SUS, tendo destaque em âmbito internacional, uma vez que proporciona acesso à saúde a locais desamparados, com população de risco social e econômico¹.

Ademais, para melhor atuação da APS no cenário pandêmico, uma sistematização deve ser realizada com base nas atividades já executadas dentro dessa estrutura. Apesar de o atendimento ao COVID-19 ser uma urgência atual, é necessário balanceamento entre os atendimentos à pacientes suspeitos e casos leves e à pacientes com demais comorbidades que necessitam de acompanhamento rotineiro.

Há diferentes formas de reorganizar o processo de trabalho na APS nos municípios, para atender às demandas de enfrentamento da pandemia do COVID-19. Esse esforço deve considerar que não existe um modelo

único, mas um trabalho que depende de cada contexto, das diretrizes comuns, da singularidade do local, da disponibilidade de recursos e da decisão da gestão^{4,5}.

O processo de trabalho diz respeito à prática dos trabalhadores de saúde na produção de saúde e do cuidado, podendo ser sistematizado, de acordo com Medina et al., em quatro eixos: vigilância em saúde nos territórios; atenção aos usuários com COVID-19; suporte social a grupos vulneráveis; e continuidade das ações próprias da APS².

O primeiro, a **vigilância em saúde nos territórios**, com ênfase na vigilância epidemiológica, para produção de informações ágeis e confiáveis que auxiliem na tomada de decisão, detecção, notificação e acompanhamento dos casos, monitoramento de agravos, controle de isolamento, encaminhamento para demais níveis, e educação em saúde e promoção da saúde^{2,4,5}. Neste quesito, a equipe da APS pode lançar mão de sua influência sobre a comunidade incentivando o isolamento social, mobilizando lideranças e recursos locais para realização de medidas preventivas eficientes². No apoio a atividades educativas no território, a literatura tem mostrado que os Agentes Comunitários de Saúde (ACS) são aliados importantes no enfrentamento de epidemias, pois levam orientações à

população, combatendo *fake news* com a difusão de informações corretas sobre a prevenção de COVID-19².

O segundo, **a atenção aos usuários com COVID-19**, a literatura tem enfatizado a importância de diferenciar fluxos de acesso de pacientes com quadros leves, separando os sintomáticos respiratórios dos usuários com outros problemas que necessitam de cuidado presencial, além de, durante a vigilância territorial, dar maior atenção aos sintomáticos respiratórios que apresentam comorbidades associadas e aos indivíduos com maior risco de evolução grave, garantindo o encaminhamento destes para os demais níveis de atenção, caso seja necessário². Importante entender que a qualidade do atendimento na APS e a continuidade do cuidado aos pacientes com COVID-19 só podem ser asseguradas com recursos adequados que garantam a segurança do paciente e resolubilidade do problema^{2,4,5}. É recomendada a existência de uma equipe com o mínimo de profissionais possível para atendimento específico dos sintomáticos respiratórios, sendo importante o uso racional dos equipamentos de proteção individual (EPI) e produtos de higiene (máscaras, álcool gel, avental, luva, água, sabão, desinfecção de ambientes), além de uma infraestrutura adequada nas unidades de saúde, como espaços físicos/tendas, para garantir a eficiência do tra-

balho e segurança dos trabalhadores de saúde e dos usuários^{1,5}. Para mais, a APS também precisa se comunicar com outros serviços da Rede de Atenção à Saúde (RAS), para acesso a leitos hospitalares, principalmente por meio de Sistema de Regulação e transporte de pacientes, sendo essenciais fluxos e protocolos bem definidos, para a garantia de acesso prioritário a outros níveis e serviços de saúde, a fim de potencializar a coordenação do cuidado⁵.

O terceiro eixo do processo de trabalho na APS, frente à pandemia, tem relação com o **suporte social a grupos vulneráveis**, independentemente da Covid-19, como idosos ou indivíduos com comorbidades, que vivem situações de isolamento ou restrições, porém agora agravadas pela pandemia^{2,5}. As equipes de saúde na APS têm ampliado suas respostas às necessidades desses grupos por meio do apoio domiciliar para idosos e articulação com iniciativas comunitárias e intersetorial, como mutirões de distribuição de cestas básicas, confecção de máscaras por artesãs locais e o uso de escolas ou mesmo salão de igrejas para o isolamento de casos leves de COVID, utilizando do apoio comunitário^{2,5}.

E por último, como quarto eixo, **a continuidade das ações rotineiras da APS**, pois, como as previsões são de que a pandemia dure mais alguns

meses, com alternância de maior e menor isolamento social, torna-se importante o planejamento da retomada da continuidade dos cuidados dos usuários^{2,3}. Assim, para que a APS continue cumprindo sua missão, é necessária a readequação de certos procedimentos e incorporação de outros, incluindo novas formas de cuidado cotidiano à distância para reduzir o atendimento presencial ao mínimo necessário, como a utilização do *WhatsApp*, telefone, teleconsulta, entre outros¹⁻⁵. Para tanto, é preciso estender o acesso à telefonia celular e internet de forma rápida para profissionais e usuários^{2,4}. Ainda, de acordo com Medina et al., sugere-se prolongar o tempo de duração das prescrições de medicamentos para preservar a segurança da população, além de viabilizar a entrega domiciliar dos medicamentos pelo ACS, com os cuidados necessários².

Logo, o panorama atual contribuiu para maior valorização da Atenção Primária e de seus cuidados que, mesmo já adotados antes da pandemia, mostraram-se cruciais para o combate de qualquer cenário epidemiológico, uma vez que propõe um atendimento territorializado e integral. Além disso, sua utilização é fundamental para evitar aglomerações em hospitais, disseminando o contágio da doença, e para localizar, no território, casos suspeitos, dando maior atenção aos casos leves e grupos de risco. Dessa forma, em tempos de pandemia, faz-se necessário melhor direcionamento de recursos para esse nível, prezando pela eficiência e resolutividade do atendimento, já que este possui contato inicial com os casos, maior influência e conhecimento do território, suas necessidades e limitações.

6.3 COVID-19 na Atenção Primária à Saúde em Alguns Países

O fortalecimento da APS é a resposta política mais eficaz a fim de proteger os países em desenvolvimento contra emergências de saúde⁷. Desta forma, é válido entender como alguns países, além do Brasil, estão lidando com a pandemia SARS-CoV-19.

Na África Subsaariana, apesar de, em 2001, os membros da União Africana terem prometido estabelecer um investimento anual de 15% dos seus orçamentos a fim de melhorar o setor da saúde, apenas cerca de 5% do seu produto interno bruto (PIB) tem sido investido. Consequentemente, o índice de doenças não transmissíveis (DCNT), de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS),

aumentou de 22,7% para 34,3% entre 2000 e 2016. Partindo do princípio que DCNTs como hipertensão e diabetes são fatores de risco para pacientes com COVID-19, conclui-se que o impacto no país tende a ser maior impacto quando comparado com países com maior investimento em saúde⁷.

Paralelamente, os centros de saúde primários (PHCs) que representam a primeira camada do sistema de saúde indiano, além do funcionamento limitado durante a pandemia de COVID-19, possuem infraestrutura fraca e medidas de controle de infecção abaixo do ideal. Um estudo transversal entre supervisores e gerentes de 51 faculdades envolvidas na gestão e supervisão de PHCs demonstrou que: 49% das unidades não tinham portas de entrada e saída separadas, 57% possuíam ventilação inadequada e 49% não tinham máscaras N95 disponíveis. Além disso, a operação dos serviços ambulatoriais, particularmente relacionados à saúde materno-infantil foi significativamente interrompida ($p < 0,001$)⁸.

Em contrapartida, em Singapura, país exemplo no combate ao COVID-19, desde o primeiro contágio em 23 de janeiro de 2020, medidas agressivas de contenção e saúde pública, com base na experiência com a epidemia de Síndrome Respirató-

ria Aguda Graves (SARS) em 2003 e a Pandemia de Influenza H1N1 em 2009, foram instituídas⁹.

No que tange a medidas de contenção, ao chegar, o paciente passava por uma triagem com enfermeiras, identificando casos suspeitos que, uma vez identificados, ficavam isolados em sala própria até a evacuação para posterior avaliação do médico. De acordo com a progressão natural das infecções do trato respiratório superior, os casos não suspeitos recebiam de 3 a 5 dias de licença médica e eram destacados para revisão posterior por meio de um sistema eletrônico. Desta forma, os pacientes eram contatados pela clínica por telefone no último dia de licença médica. Aqueles que relataram sintomas persistentes foram aconselhados a irem à clínica para exames complementares, enquanto aqueles que relataram graves eram



trazidos por ambulância para avaliação. Essas medidas funcionaram em conjunto com as medidas de contenção do governo, como a restrição obrigatória de 14 dias em casa, além de treinamento apropriado para profissionais de saúde e fornecimento de recursos de EPI⁹.

6.4 O Ensino na Atenção Primária à Saúde Durante a Pandemia

Com a pandemia de COVID-19 no mundo, se constituiu a mais impactante situação de saúde pública, e de mudanças na vida das pessoas. Isto reflete as relações de poder e saber que Foucault defende, sendo poder não como o poder de dominar alguém, no sentido de superioridade, mas se relaciona com o saber/verdade¹⁰. O saber vê e fala, enquanto que as relações de poder fazem ver e fazem falar¹¹. Relações de poder são entendidas também na palavra micropolítica (micro: cotidiano; política: relações de poder e saber)¹². Sendo assim, com esta pandemia as relações de poder e de saber produziram mecanismos que influenciam no dia-a-dia das pessoas, na organização do sistema de saúde, na segurança e proteção dos usuários/família e comunidade, além de interferir de forma abrupta no processo educacional da formação médica¹³.

A situação da atual saúde pública no Brasil, e em demais países, contrapõe as novas adaptações dos profissionais e gestores do sistema de saúde brasileiro e da educação, como forma de mudanças no modo de vida das pessoas. O distanciamento social e o isolamento de pessoas que se contaminaram pelo COVID-19 são controlados como forma de organização, de estratégias para se reorganizarem, a partir da pandemia, e desta forma se reinventar, formando novas identidades, principalmente para acadêmicos que estão sendo formados, e que tem inserido no seu currículo este momento conturbado do processo ensino-aprendizagem.

As Diretrizes Curriculares Nacionais¹⁴ também passam por novas adaptações, estabelecendo que o egresso deve ser formado com perfil para exercer seu papel social de forma crítica e reflexiva. E com isso as escolas de educação médica também tiveram que se reinventar. O desafio neste âmbito educacional foi o reconhecimento dos estudantes, principalmente da área da saúde, como o curso de medicina, com grande potencial vetor de contaminação¹³.

A Portaria do dia 16 de junho de 2020, nº 544, autorizou a substituição de estágio e práticas por aulas remotas no curso de medicina¹⁵, desta forma as escolas médicas se readéquam às práticas educacionais em meio a pandemia do COVID 19, considerando assim a redução dos acadêmicos aos cenários de risco¹³, repercutindo nas adaptações das atividades práticas assistenciais junto à população, na organização da rede de serviços, na logística dos atendimentos, na estrutura do local, na elaboração e construção de novos protocolos, na segurança do paciente/usuário e família, na finalização e adiantamento de formação de novos médicos.

Desta forma, a palavra que nos define é ressignificar, pois o momento impõe readaptação do ensino de medicina nesta atual pandemia da COVID-19¹⁶, utilizando novas formas de ofertar o conhecimento e habilidade de comunicação, que abrange a tecnologia, ultrapassando os espaços familiares e domiciliares de cada professor e aluno, nos reinventando nas aulas, com as metodologias ativas e inovadoras, superando as barreiras educacionais impostas nesta pandemia¹⁶. Importante considerar que toda ressignificação é uma forma de readaptar, mas também de se tornar vulnerável às relações e reafirmar novas identidades. Para os alunos que atuam na APS a dificuldade foi ainda maior, devido às novas regras de dis-

tanciamento, pois a efetiva comunicação está na base da formação de médicos, não apenas para a realização da anamnese, mas também para a construção de uma relação de parceria médico-paciente¹⁴.

Contudo, é importante considerar que o retorno não será o mesmo, deverá ocorrer a flexibilização e adaptação entre os setores educação e saúde, estudar propostas de atuação na prática para que não se perca as normas estabelecidas pela Diretrizes Curriculares Nacionais, mas também não se desconsidere a relação médico-paciente-família. Oportunizar que a pandemia também deve ser enfrentada por parte da academia como uma situação de crescimento no processo ensino e aprendizagem da educação médica, demonstrar que este período de pandemia é aprendizado possível de mudança na formação dos futuros médicos.

6.5 Considerações Finais

Diante da pandemia ficou evidenciada a importância de um sistema de saúde organizado, forte, apto a responder com eficiência às demandas de saúde da população. Do mesmo modo, se desejamos obter sucesso no enfrentamento da pandemia, também precisamos fortalecer a APS,

tendo em vista suas potencialidades de contribuição, que vão além das medidas de contenção do vírus, estabelecendo processos de trabalho adaptados ao contexto atual, porém tomando como base todos os seus princípios.

Considerar ainda que toda mudança ocorrida neste momento, irá contribuir para as novas atribuições e novas identidades, buscando sempre profissionais capacitados para superar outras dificuldades.

6.6 Referências

1. Sarti TD, Lazarini WS, Fontenelle LF, Almeida APSC. Qual o papel da Atenção Primária à Saúde diante da pandemia provocada pela COVID-19? *Epidemiol Serv Saúde*. 2020 Apr;29(2). Available from: <https://www.scielo.org/article/ress/2020.v29n2/e2020166/>.
2. Medina MG, Giovanella L, Bousquat A, de Mendonça MHM, Aquino R. Atenção primária à saúde em tempos de COVID-19: o que fazer? *Cad Saúde Pública*. 2020 Ago;36(8). Available from: <https://www.scielo.org/article/csp/2020.v36n8/e00149720/pt/>.
3. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Conselho de Secretários Municipais de Saúde. Organização das ações na atenção primária à saúde no contexto da COVID-19. São Paulo. 2020 jun.
4. GIOVANELLA, Ligia. APS na rede de enfrentamento à COVID-19. 2020. Disponível em: www.ensp.fiocruz.br/portal-ensp/informe/site/materia/detalhe/48713. Acesso em: 10 set. 2020.
5. Engstrom E, Melo E, Giovanella L, Mendes A, Grraboys V, Mendonça MHM. Recomendações para a organização da atenção primária à saúde no SUS no enfrentamento da COVID-19. Observatório COVID-19, 2020 mai.
6. Ministério da Saúde. Painel Coronavírus; 2020. Online. Available from: <https://covid.saude.gov.br/>.
7. Kraef C, Juma P, Kallestrup P, Mucumbitsi J, Ramaiya K, Yonga G. The COVID-19

Pandemic and Non-communicable Diseases-A Wake-up Call for Primary Health Care System Strengthening in Sub-Saharan Africa. *J Prim Care Community Health*. 2020;11:2150132720946948. doi:10.1177/2150132720946948

8. Garg S, Basu S, Rustagi R, Borle A. Primary Health Care Facility Preparedness for Outpatient Service Provision During the COVID-19 Pandemic in India: Cross-Sectional Study. *JMIR Public Health Surveill*. 2020;6(2):e19927. Published 2020 Jun 1. doi:10.2196/19927

9. Lim WH, Wong WM. COVID-19: Notes From the Front Line, Singapore's Primary Health Care Perspective. *Ann Fam Med*. 2020;18(3):259-261. doi:10.1370/afm.2539

10. Foucault M. Estratégia, poder-saber. Rio de Janeiro: Forense Universitária, 2003.v.4 (Ditos e escritos)

11. Foucault M. Em defesa da sociedade. São Paulo: Martins Fontes, 2005.

12. Foucault M. Microfísica e poder. Rio de Janeiro: Graal, 2009b.

13. Oliveira SS de, Postal E.A, Afonso D H. As Escolas Médicas e os desafios da formação médica diante da epidemia brasileira da Covid-19: das (in)certezas acadêmicas ao compromisso social. APS em Revista, Vol. 2, n. 1, p. 56-60. Janeiro/Abril - 2020

14. Brasil Ministério da Educação. Conselho Nacional de Educação, Câmara Educação Superior. Diretrizes Curriculares do Curso de Graduação em Medicina. Diário Oficial da União, Brasília, 23 de junho de 2014. Seção 1, p.8-11. Brasília, 2014

15. Brasil Ministério da Educação. Portaria nº 544 de 16 de junho de 2020.

16. Gomes VTS, Rodrigues RO, Gomes RNS, Gomes MS, Viana LVM, Silva FS. A Pandemia da Covid-19: Repercussões do Ensino Remoto na Formação Médica. REVISTA BRASILEIRA DE EDUCAÇÃO MÉDICA 44 (4): e114; 2020

7. Impactos do Distanciamento Social entre Pessoas Idosas Devido à COVID-19

Autores: Carla Benedita da Silva Tostes, José Vitor da Silva, Rogério Donizeti Reis



Carla Benedita da Silva Tostes

Graduada em Fisioterapia pela Fundação de Ensino e Pesquisa de Itajubá (FEPI) - 2006. Especialista em Medicina Tradicional Chinesa. Atuou como fisioterapeuta e acupunturista entre 2008-2016 na saúde pública. Acadêmica do curso de Medicina da Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIT).



José Vitor da Silva

Graduado em Enfermagem 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.



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. Professor da Faculdade de Medicina de Itajubá.

7.1 Introdução

Na visão de Rocha¹, o envelhecimento é visto como um processo natural que ocorre desde que nascemos e fica mais evidente com a chegada da terceira idade. Percebe-se que a qualidade do envelhecimento está relacionada, diretamente, com a qualidade de vida à qual o organismo foi submetido. Nestes últimos anos, a sociedade tem se preocupado um pouco mais com os idosos, devido ao aumento desta população, porém, os avanços ainda são poucos em relação à pessoa idosa e ineficientes para lidar com a situação.

Envelhecer com qualidade de vida, saúde e bem-estar representa, hoje, um dos principais desafios. Apesar do aumento da esperança média de vida ser reconhecido como uma importante conquista, à medida em que as pessoas atingem idades mais avançadas, existe um aumento da carga de morbidade e incapacidade, atribuída a doenças e lesões, maioritariamente, do foro crônico². As pessoas idosas, ao longo da vida, enfrentam muitos desafios, sendo esses os mais diversificados e de diversas naturezas. A exemplo do enfrentamento de diversas dificuldades já vivenciadas, esse segmento populacional se depara, neste momento, com uma situação bastante

complexa: o distanciamento social, decorrente da COVID-19. A prática do isolamento social tem provocado muitas polêmicas no país, uma vez que algumas autoridades mostram ser céticas quanto à sua eficácia³. Como resultado, grande parte da população brasileira apoiou e aderiu ao movimento de distanciamento social, com objetivo de se prevenir a COVID-19 e de colaborar com a atenuação da curva de contágio no país⁴. Contudo, o processo de distanciamento social tem causado muitos impactos na vida das pessoas⁵.

O distanciamento social tem como fatores as seguintes dimensões: 1- econômica (renda mensal e gastos); 2- saúde (nível de estresse, qualidade de sono, atividades físicas e controle de doenças crônicas); 3- ambientais (quantidade de pessoas na residência, percepção de conforto da residência e presenças de áreas abertas, como quintal) e 4- tempo que as pessoas estão dispostas a se manterem em distanciamento social, no contexto da pandemia. Outros fatores que também interferem no distanciamento social são as diferenças nas condições de habitabilidade entre as pessoas de maior e menor renda⁶. Finalmente, citam-se também, conforme os autores⁷, as consequências do afastamento social, especificamente, para a população idosa, que são as seguintes: 1- fortaleza –

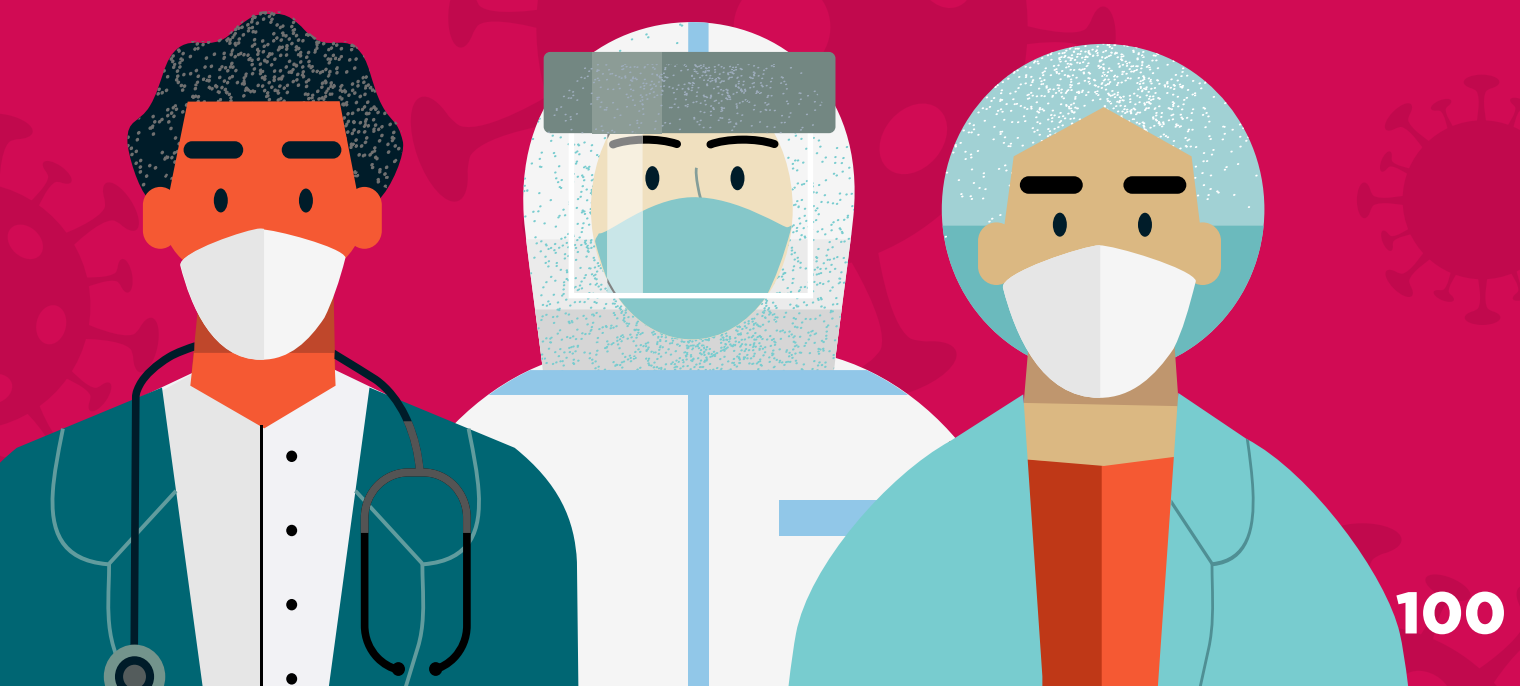
que consiste no enfrentamento e resiliência frente à determinada situação que surge na vida. Os resultados serão de positivities, tais como: inventar/reinventar; novas alternativas; novas possibilidades, religiosidade e espiritualidade; 2- debilidades – as consequências do enfrentamento são negativas e trazem transtornos à vida das pessoas idosas, como solidão, medo, tristeza, ansiedade, depressão, insegurança, descompensação das doenças crônicas, recaídas em relação ao alcoolismo, agressões verbais e físicas, assim como ideias suicidas e 3- incertezas/dúvidas – visão restrita do isolamento (aspecto cronológico), não vislumbrando os aspectos funcionais, mudanças de identidade e perdas. É preciso que, no contexto social, novas práticas e comportamentos com a pessoa idosa sejam adotados.

7.2 Objetivo

Conhecer as percepções sobre o distanciamento social de pessoas idosas.

7.3 Metodologia

O presente estudo foi desenvolvido por meio da abordagem qualitativa, do tipo descritivo-exploratório, tendo como método o Discurso do Sujeito Coletivo. Os participantes do estudo foram pessoas idosas, com 60 anos ou mais, residentes tanto na zona urbana como rural, da cidade de Itajubá, MG. A amostra foi constituída de 25 pessoas idosas, com capacidade mental e de comunicação verbal preservadas.



7.4 Resultados

Quadro 1 – Ideias Centrais referentes ao tema “pensamento sobre o distanciamento social provocado pela COVID-19”

Ideias centrais	Participantes do estudo	Frequência
Acho extremamente importante e necessário	1,2,2,2,5,5,5,10,11,12,16,17,18,19,22,24,25	17
Acho terrível e difícil	3,4,6,7,8,9,13,13,14,15,20,20,21,23	14

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

1- “Pensamento sobre o distanciamento social provocado pela COVID-19” 1-1 Acho extremamente importante e necessário
--

DSC: Acho extremamente necessário e respeitoso. Uma atitude imprescindível para preservar a saúde e a vida das pessoas. Acredito e concordo que, mantendo o distanciamento, a situação tende a passar mais rápida. Além de ser necessário, é importante ficarmos em casa para acabar com essa doença e, desta forma, evita-se de ser contaminada e disseminar a doença, ou seja, diminuimos a possibilidade de contágio. É importante salientar que o distanciamento é importante, senão irá adoecer e morrer muito mais gente. Mesmo que, infelizmente, o distanciamento afete outras pessoas.

1- “Pensamento sobre o distanciamento social provocado pela COVID-19” 1-2 Acho terrível e difícil
--

DSC: É uma situação horrível! Não posso abraçar os filhos e netos, ir à igreja, na casa das amigas. Muito triste, não posso sair de casa pra fazer nada. Acho péssimo tudo isso, eu não consigo pensar diferente. É tudo muito triste, revoltante e ruim. Acho muito difícil de ser verdade tudo que está ocorrendo, é muito terrível, muita conversa e muita notícia falsa, pra mim já passou dos limites. Não sei se é uma medida necessária para controlar o avanço. O fato de ficar em casa é tudo mais difícil, atrapalha até convivência diária.

7.5 Discussão

Em relação às percepções sobre o distanciamento social provocado pela COVID-19, foram evidenciadas duas ideias centrais descritas abaixo: **“acho extremamente importante e necessário”** e **“acho terrível e difícil”**. A ideia central “acho extremamente importante e necessário”, após ser analisada, evidenciou-se que o distanciamento social é ***extremamente necessário e respeitoso. Uma atitude imprescindível para preservar a saúde e a vida das pessoas. Acredito e concordo que, mantendo o distanciamento, a situação tende a passar mais rápida. Além de ser necessário é importante ficarmos em casa para acabar com essa doença e, desta forma, evita-se de ser contaminada e disseminar a doença, ou seja, diminuimos a possibilidade de contágio. É importante salientar que o distanciamento é importante, senão irá adoecer e morrer muito mais gente. Mesmo que, infelizmente, o distanciamento afete outras pessoas.*** Os pensamentos atribuídos à experiência do distanciamento social na vida das pessoas idosas passam por processos únicos e de maneira particular. É de extrema necessidade compreender essas atitudes e pensamentos que, de maneira natural e instintiva, emergem na vida dos idosos. É notório saber que o enfrentamento do ser idoso em tempo de pandemia e distanciamento so-

cial depende, exclusivamente, de seu comportamento, diversidade e empoderamento, ou seja, da transformação, do pensamento indissociável e do modo de agir consigo mesmo e com outros. Diante das falas das pessoas idosas, nota-se um compromisso e um aperfeiçoamento do ser humano nas suas dimensões física, social, racional, afetiva, ou seja, os aspectos da solidariedade e da empatia, instintivamente, faz-se presente.

Nessa perspectiva, os autores⁸ afirmam que o distanciamento social fez emergir uma das atitudes mais nobre da existência humana: a solidariedade. A solidariedade dialoga com a empatia. Contudo, há outras facetas. Em outras palavras, a discussão sobre empatia diz respeito ao exercício de colocar-se no lugar do outro; o da solidariedade diz respeito à preocupação alheia e o quanto as atitudes humanitárias são capazes de minimizar a angústia dos mais necessitados. O próprio exercício da solidariedade transita pela experiência da coparticipação comunitária. Nesse contexto, fica evidente que a COVID-19 (apesar da tragédia acometida) potencializou a união colaborativa.

Pessini⁹ esclarece que a solidariedade é uma prática e não meramente um sentimento interior ou um valor abstrato e, como tal, exige ações. Motivações, sentimentos tais como

sensibilidade e empatia frente à condição miserável e/ou de sofrimento do outro, não traduzem plenamente o sentido de solidariedade, a não ser que eles se manifestem em atos.

A ideia central **“acho terrível e difícil”** é expressa pelas pessoas idosas como um pensamento negativo atribuído às dificuldades no enfrentamento do distanciamento social, o que é representada pelo seguinte discurso: É uma situação horrível! Não posso abraçar os filhos e netos, ir à igreja, na casa das amigas. Muito triste, não posso sair de casa pra fazer nada. Acho péssimo tudo isso, ***eu não consigo pensar diferente. É tudo muito triste, revoltante e ruim. Acho muito difícil de ser verdade tudo que está ocorrendo, é muito terrível, muita conversa e muita notícia falsa, pra mim, já passou dos limites. Não sei se é uma medida necessária para controlar o avanço. O fato de ficar em casa, é tudo mais difícil, atrapalha até convivência diária***

Constata-se que, além dos pensamentos negativos atribuídos ao distanciamento social, imposto pela COVID-19, as falas dos participantes são respaldos empíricos para o conceito da vulnerabilidade.

para Herring¹⁰, a condição de vulnerabilidade é empregada ao ser humano por sua natureza relacional, na medida em que depende do outro para viver e tal dependência acarreta vulnerabilidade. A dependência é uma faceta inevitável da vida humana. Deste modo, o relacionamento e a proximidade com amigos e familiares tornam-se indispensáveis. Em tempo de distanciamento social, estar em uma situação de vulneração pode levar a pessoa idosa a desencadear solidão, angústia e depressão. Nesse mesmo sentido, Flint et al¹¹ destacam que o distanciamento social levará a um menor contato das pessoas idosas com sua família e amigos. Com isso, os problemas de saúde de ordem mental tendem a prevalecer. Como consequência, mais casos incidentes de transtorno mental podem passar despercebidos e não tratados. É notório salientar que o distanciamento social também pode levar a uma maior sensação de isolamento e solidão, fatores de risco para o desenvolvimento de depressão e comprometimento cognitivo.

Os autores^{12,13} também defendem que a necessidade do distanciamento social, imposto pelo surto da COVID-19, tende a desencadear possibilidades sérias de implicações psicológicas, como o aumento da ansiedade e dos níveis de estresse. Nesse mesmo raciocínio, os autores^{14,15} descrevem que o distanciamento

social, provocado pela pandemia da COVID-19, faz emergir as condições psiquiátricas e isso pode ser intensificado na população idosa. De acordo com os autores^{16,17}, a prevalência e o impacto psicológico, depressão, ansiedade e estresse tornam-se manifestações claras e preocupantes, principalmente, nas mulheres. Em pessoas idosas, que convivem com uma doença crônica não transmissível, pode-se acarretar sentimentos de negação e até suicídio.

No entanto, Bookset¹⁸ ressalta que, para minimizar as tensões causadas pelo distanciamento social, é importante preservar a comunicação constante com familiares e amigos, por meio de ligações de telefone e via redes sociais, como meio facilitador de apoio e, desta forma, diminuir os impactos dos pensamentos angustiantes, depressivos e de solidão. As imposições marcantes do distanciamento e as apropriações dos fatos nas vidas das pessoas idosas, em tempo de pandemia da COVID-19, são situações que tendem a regredir quando os enfrentamentos desse cenário se tornam conscientes.

7.6 Conclusão

Os objetivos do presente estudo permitiram concluir que, frente ao distanciamento social, as pessoas idosas tiveram duas percepções de

natureza dicotômica: a primeira se refere aos aspectos positivos em relação ao distanciamento social, que podem ser evidenciados por meio da seguinte ideia central: “extremamente importante e necessário”. A segunda percepção encontra-se relacionada a elementos negativos, retratados pela seguinte expressão: “acho terrível e difícil”. Pode-se afirmar que a dialética existente entre essas duas categorias está associada a fatores pessoais, representadas pela dimensão social, aspecto cultural, experiência de vida pessoal e familiar, assim como, por outros de natureza diversa. Considere-se o fato de que as pessoas idosas já tiveram a oportunidade de vivenciar múltiplas experiências ao longo da sua vida, isto pode ser também uma condição para as direcionar a essas representações sociais contrárias entre si.

7.7 Referências

1. Rocha JA. O envelhecimento humano e seus aspectos psicossociais. Rev Farol [Internet]. 2018 Jan [citado 2020 Mar 10];6(6):77-89. Disponível em: <http://revistafarol.com.br/index.php/farol/article/view/113/112>
2. Portugal. Ministério da Saúde. Direção Geral de Saúde. COVID-19. 2020.
3. Farias HSF. O avanço da COVID-19 e o isolamento social como estraté-

gia para redução da vulnerabilidade. Rev Espaço e Economia [Internet]. 2020 Abr [citado 2020 Mai 05];17(9):1-12. Disponível em: <https://journals.openedition.org/espacoeconomia/11357>

4. Garcia LP, Duarte E. Intervenções não farmacológicas para o enfrentamento à epidemia da COVID-19 no Brasil. Epidemiol. Serv. de Saúde [Internet]. 2020 Mai [citado 2020 Jun 01];29(2). Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742020000200001&lng=pt.

5. Porsse AA et al. Impacto econômico do COVID-19 no Brasil. Nota técnica NED BUR UFPR nº1-2020. Núcleo de Estudo em Desenvolvimento Urbano e Regional [Internet]. 2020 Abr [citado 2020 Jun 01]. Disponível em: <http://www.nedur.ufpr.br/portal/wp-content/uploads/2020/04/nota-tecnica-nedur-ufpr-01-2020-impactos-economicos-da-covid-19-no-brasil.pdf>

6. Bezerra A et al. Fatores associados ao comportamento da população durante o isolamento social na pandemia de COVID-19. Ciênc. saúde coletiva [Internet]. 2020 Jun [citado 2020 Ago 10];25(Suppl 1):2411-2421. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232020006702411&lng=pt.

7. Cavaliere IAL, Costa SG. Isolamento social, sociabilidades e redes sociais de atenção. Physis [Internet]. 2011 [citado 2020 Mar 10];21(2):491-516. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-73312011000200009&lng=en

8. Silva DSCS, Santos MBS, Soares MJN. Impactos causados pela Covid-19: um estudo preliminar. Rev Brasil. Educ. Ambiental [Internet]. 2020 Jun 30 [citado 2020 Set 02];15(4):128-147. Disponível em: <https://periodicos.unifesp.br/index.php/revbea/article/view/10722>

9. Pessini L. Elementos para uma bioética global: solidariedade, vulnerabilidade e precaução. Thaumazein [Internet]. 2017 Mai 19 [citado 2020 Mar 10]; 10(19):75-85. Disponível em: https://periodicos.ufn.edu.br/index.php/thaumazein/article/view/1983/pdf_1

10. Herring, J. Vulnerable adults and the law. Oxford: Oxford University; 2016.

11. Flint AJ. et al. Effect of COVID-19 on the Mental Health Care of Older People in Canada. *International Psychogeriatrics* [Internet]. 2020 Abr [citado 2020 Set 02];1-4. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7235298>.
12. Duan, L, Zhu G. Psychological interventions for people affected by the COVID-19 epidemic. *The Lancet* [Internet]. 2020 [citado 2020 Set 02];7(4);300-302. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30073-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30073-0)
13. Xiang Y, Yang Y, Li W, Zhang L, Zhang Q, Cheung T. Timely mental health care for the 2019 novel coronavirus outbreak is urgently needed. *The Lancet* [Internet]. 2020 [citado 2020 Set 02];7(3);227-229. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30046-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30046-8)
14. Wang C et al. A longitudinal study on the mental health of general population during the COVID-19 epidemic in China. *Brain Behav Immun*. [Internet]. 2020 Jul [citado 2020 Set 02];87:40-48. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7153528/>
15. Zhang Y, Ma ZF. Impact of the COVID-19 Pandemic on Mental Health and Quality of Life among Local Residents in Liaoning Province, China: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2020 Mar 31 [citado 2020 Set 02];17(7):1-12. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32244498/>
16. Fiorillo A, Gorwood P. The consequences of the COVID-19 pandemic on mental health and implications for clinical practice. *Eur Psychiatry* [Internet]. 2020 Abr 1 [citado 2020 Set 02];63(1):1-2. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32234102/>
17. Li W. et al. Progression of Mental Health Services during the COVID-19 outbreak in China. *Int J Biol Sci*. [Internet]. 2020 Mar 15 [citado 2020 Set 02];16(10):1732-1738. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7098037/>
18. Brooks, SK et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *The Lancet* [Internet]. 2020 Mar 14 [citado 2020 Abr 04];395:912-920. Disponível em: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2930460-8>

8. COVID-19 e Gravidez

Autores: Marise Samama, Cecília Rezende Fernandes, Nathalia de Moraes, Drauzio Oppenheimer



Marise Samama

Doutora em Reprodução Humana pela Universidade de Paris-França. Mestre e Doutora pela Escola Paulista de Medicina-UNIFESP. Professora do Curso de Pós-graduação do Instituto de Medicina Reprodutiva de São Paulo. Pesquisadora em nível de Pós-doutorado do Departamento de Ginecologia da EPM-UNIFESP. Título de especialista em Ginecologia e Obstetrícia com Certificado de Atuação em Reprodução Assistida.



Cecília Rezende Fernandes

Graduanda em Medicina pela Faculdade de Medicina de Itajubá-Afya. Presidente da Liga Acadêmica de Ginecologia e Obstetrícia-FMIt/Afya – 2020.



Nathalia de Moraes

Graduanda em Medicina pela Faculdade de Medicina de Itajubá-Afya. Diretora Científica da Liga Acadêmica de Ginecologia e Obstetrícia-FMIt/Afya – 2020.



Drauzio Oppenheimer

Doutorando em Bioética pela Universidade do Porto-Portugal. Mestre pela Universidade do Vale do Sapucaí-UNIVAS. Professor do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Itajubá-FMIt/Afya. Título de especialista em Ginecologia e Obstetrícia com Certificado de Atuação em Reprodução Assistida. Pós-graduado em Videohisteroscopia e Uroginecologia pela Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais, e em Homeopatia pela Universidade de Ribeirão Preto-UNAERP. Médico Colaborador do Curso de Pós-graduação do Instituto de Medicina Reprodutiva de São Paulo.

8.1 Fisiologia e Imunologia da Gestação

Modificações fisiológicas durante a gravidez são geralmente consideradas um fator potencial de vulnerabilidade a qualquer tipo de infecção. A gravidez é uma condição na qual um feto semi-alógeno cresce no útero materno. O ambiente imunológico durante a gestação tem fenótipo Th1 (resposta pró-inflamatória) durante o primeiro trimestre, Th2 (resposta anti-inflamatória) no segundo trimestre, e novamente Th1 no final do terceiro trimestre até o início do parto. 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* e os monócitos também variam durante a gravidez, e estão mais prevalentes que os linfócitos T e B^{1,2}.

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 última, a característica imunológica mais importante da gravidez. Esta estimulação hormonal dupla é máxima no terceiro trimestre^{3,4}.

A progesterona também estimula a síntese do fator de ligação induzida pela progesterona pelos linfócitos (PIBF) que promove a diferenciação dos linfócitos T CD4+ em linfócitos Th2 secretores de citocinas anti-inflamatórias, incluindo interleucina 4, 5 e 10⁵.

Isso explica por que 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^{6,7}.

8.2 Imunologia da Gestação na Paciente SARS-CoV-2 Positivo

Esses efeitos imunológicos que são relevantes para a proteção contra o SARS-CoV-2 são amplamente mediados por Estradiol e Progesterona^{3,4}. Na fisiopatologia da COVID-19, o vírus SARS-CoV-2 leva à diminuição de neutrófilos, e di-

minuição de linfócitos CD4+ e CD8+ assim como de células *natural killer*, e aumento de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e citocinas inflamatórias como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) 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 órgãos⁸.

Na gravidez, foi descrito que níveis elevados de TNF- α podem levar a defeitos no desenvolvimento embrionário⁹.

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 tempestade de citocinas e o estado pró-inflamatório podem impactar no desenvolvimento cerebral fetal, aumentando o risco de autismo, esquizofrenia e alterações mentais^{10,11}.

No período pós-parto, os níveis de estradiol e progesterona são quase indetectáveis, o que explicaria uma evolução ainda pior das puérperas no COVID-19. Assim, as mulheres grávidas não estão protegidas contra este 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 acima¹². 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^{13,14}.

Complicações maternas e fetais foram documentadas em epidemias anteriores causadas por outros coronavírus, como a síndrome respiratória aguda grave (SARS)¹⁵ e a síndrome respiratória do Médio Oriente (MERS)¹⁶.

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 comorbidades¹⁷. 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 mos-

trou alto índice de prematuridade (42%) e principalmente de cesáreas (92%). Também foi relatado um aumento dos índices de pré-eclâmpsia^{18,19}. A febre e a hipoxemia podem aumentar o risco de trabalho de parto prematuro, rotura prematura de membranas e comprometimento do bem-estar fetal. Vale ressaltar que é maior a probabilidade de anestesia geral com intubação orotraqueal, seja pelo comprometimento respiratório materno, seja pela indicação de parto de emergência. A literatura também sugere maior risco de eventos tromboembólicos nas gestantes e puérperas²⁰. Alguns estudos mostraram evidências de contaminação perinatal do recém-nascido. Zeng et al. (2020)²¹ testaram 33 recém-nascidos de mães com Covid-19, três dos quais estavam infectados. Li et al. (2020)²² 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) no sinciciotrofoblasto sugere que a placenta tem potencial para ser infectada pelo SARS-CoV-2 e pode causar disfunção placentária e complicações na gravidez. Stanley et al. (2020)²³ relataram que a linha 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, tipo II

transmembrana serina protease (TM-PRSS2), Basigina (BSG) e Catepsina L (CTSL)). Um caso de aborto espontâneo durante o segundo trimestre de gravidez em uma mulher com COVID-19 parecia relacionado à infecção placentária com SARS-CoV-2 e foi corroborado por achados virológicos na placenta²⁴. O primeiro caso comprovado de transmissão transplacentária de SARS-CoV-2 de uma mulher grávida afetada por COVID-19 durante o final da gravidez para seu filho foi relatado recentemente²⁵. O Centro para Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos Estados Unidos analisou 8.207 gestantes com COVID-19 e relatou que mulheres grávidas com COVID-19 têm 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 entanto, o aumento da morbidade não se refletiu no aumento da mortalidade, que foi semelhante entre mulheres grávidas e não grávidas (0,2% em ambos os grupos; aRR = 0,9, IC 95% = 0,5-1,5)²⁶. No Brasil, por exemplo, 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. Esses dados sugerem um agravamento das más condições pré-existentes do pré-natal devido à infecção por COVID-19²⁷.

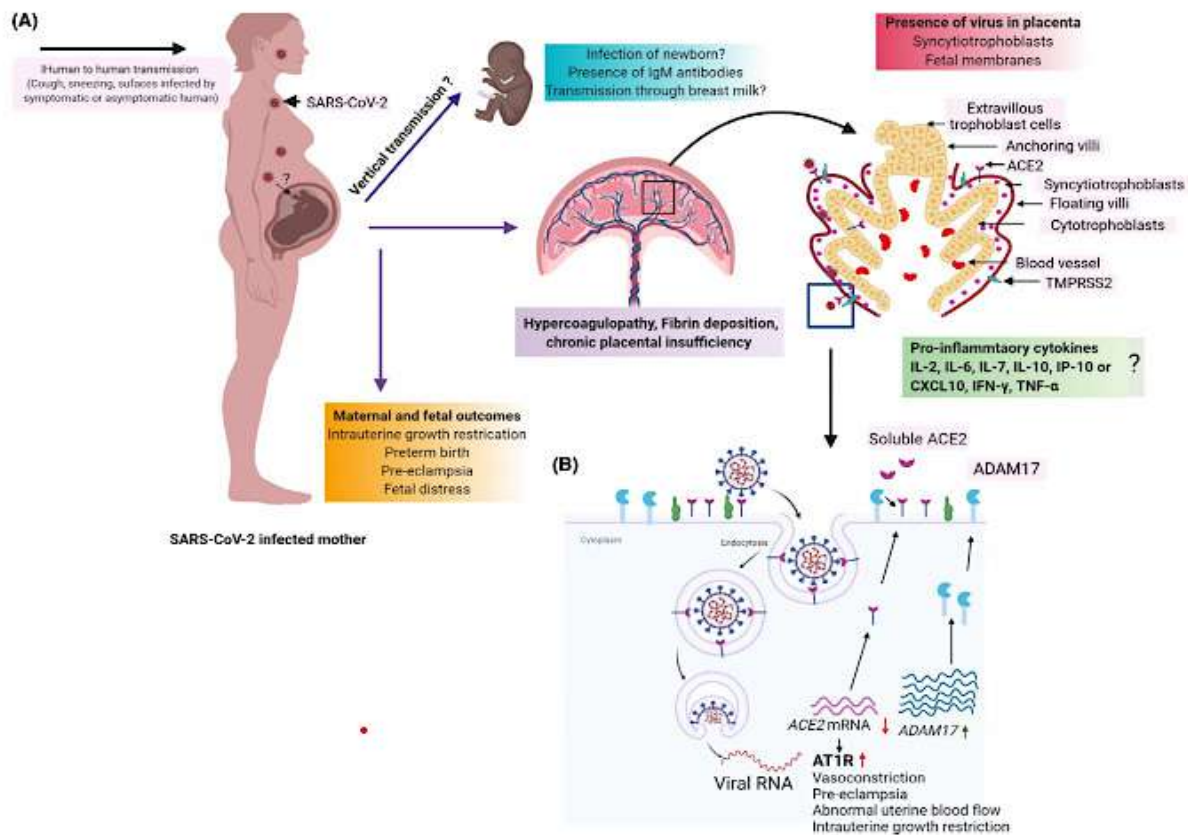


FIGURE 1 Schematic of SARS-CoV-2 mechanisms, targets, and outcomes in pregnancy

Figura 1 - Esquema dos mecanismos do SARS-CoV-2 na gestação. Fonte: Verma²⁸

8.3 Transmissão Vertical do SARS-CoV-2

Mulheres grávidas constituem um grupo especial frente a doenças infecciosas, visto as alterações imunológicas, fisiológicas e susceptibilidade a infecções³⁴. Elas têm maior susceptibilidade a patógenos respiratórios devido ao seu estado imunossuprimido e apresentam maior risco de hospitalização e morte devido a infecção respiratória⁴⁰.

Com relação à concepção e gestação inicial, Stanley e colaboradores apresentaram evidências da expressão de ACE2 e ausência de expressão ou expressão muito baixa de TMPRSS2 nas células do cumulus. Por outro lado, BSG e CTSL foram expressos em níveis elevados, e como são possíveis alvos para a entrada

de SARS-CoV-2 nas células, as células do cumulus exibem algum potencial para serem infectadas²³. Portanto, as células do cumulus humanas podem não atuar como uma barreira à entrada do vírus no oócito, como foi sugerido. O mesmo estudo relatou a co-expressão de ACE2 e TMPRSS2 no oócito e encontrou um aumento nos níveis de expressão com a maturidade do oócito²³. O oócito maduro pode, portanto, apresentar um risco de infecção e transmissão viral²⁹. Assim, outras entradas virais em oócitos humanos e blastocistos apoiam uma nova hipótese para a transmissão do vírus da mãe para o embrião, o que seria de risco nas gestações iniciais com COVID-19³⁰. Caso isso ocorra, pouco se sabe sobre o impacto sobre a embriogênese e desenvolvimento fetal³¹.

Uma infecção materna viral nem sempre corresponde a viremia placentária e fetal pela barreira realizada pela placenta, as vezes até mesmo colonizando a placenta. Portanto a importância dos estudos e averiguar a transmissão vertical do SARS-CoV-2³⁵.

Define-se transmissão vertical como a transmissão do patógeno infeccioso da mãe para o feto/recém-nascido antes do parto, no momento do parto ou após o parto através da placenta intraútero, contato dos fluidos corporais durante o parto ou através da amamentação após o nascimento. Neste momento vivenciamos um grande embate dentro das revisões sistemáticas e relatos de casos; e ter esta resposta é importantíssimo para a ciência e segurança mãe-filho³⁹.

As infecções do coronavírus humano apresentam alterações pró-inflamatórias com aumento de interferon e interleucina, inflamação associado à célula *T-helper*, citocinas e fator de necrose tumoral, e o SARS-CoV-2 apresenta alterações semelhantes³³.

A placenta é uma barreira natural de proteção fetal contra infecções, por ação das células NK, macrófagos decíduais (ação antimicrobiana) e células T. (equilíbrio e ação CD8+) encontradas na decídua, e as ações imunológicas são essenciais à manutenção da gestação e proteção de infecções. Os sinciciotrofoblastos e citotrofoblastos também são barreiras adicionais contra infecções transversais e apresentam resistência a vários patógenos. Quando a barreira materno-fetal imunológica e trofoblástica falha ocorre a infecção fetal, mas ainda por mecanismos não completamente elucidados. Pode ser pela microcirculação endotelial materna para os trofoblastos extravilosos endovasculares, célula imune materna infectada para o trofoblasto placentário, infecções ascendentes

vaginais para vilosidades de ancoragens das células imunes maternas. Os vírus podem replicar em vários tipos de células dentro da interface materno-fetal. A barreira protetora placentária dos sinciciotrofoblastos é menor nos primeiros e segundos trimestres e em condições especiais em gestações posteriores, mas ainda há o sistema imunológico fetal. As células NK fetais tem ação antiviral e já estão presentes a partir da 9ª semana gestacional³⁶.

Como consequência há maior preocupação à exposição das gestantes no início da gravidez, onde o COVID-19 levaria a vasculopatia placentária e potenciais complicações, como abortamento e restrição de crescimento fetal, alertando para uma possível transmissão vertical. A vasculopatia é caracterizada por ação nas células endoteliais, causando um estado de hipercoagulação e a formação de microtrombos. Isto gera um envelhecimento precoce placentário, trombos intervilosos e extravilosos e necrose das membranas subcoriônicas, afetando também a circulação fetal³⁷.

Vários estudos confirmaram a entrada do SARS-CoV-2 na célula utilizando o receptor ACE-2 e a serina protease TMPRSS2. Em humanos, a placenta em fase inicial é altamente abundante destas proteínas, principalmente no sinciciotrofoblasto e es-

troma viloso³⁶.

Já no terceiro trimestre de gestação supõe maior proteção aos riscos fetais decorrente das células placentárias terem maior resistência da entrada da célula viral SARS-CoV-2. Mas vários questionamentos estão sem respostas. Os vírus realmente atravessam a placenta e causam infecção nos tecidos fetais? A idade gestacional predispõe a maior susceptibilidade e facilidade de atravessar a barreira placentária? Há risco de teratogenicidade da infecção no primeiro trimestre? Há consequências como restrição do crescimento fetal, descolamento prematuro da placenta, distúrbios hipertensivos pelos efeitos virais na vasculatura uterina e placentária? A gravidade da doença materna reflete na transmissão vertical? ³⁸.

A imunidade materno-fetal é uma ampla área em expansão de pesquisas, mas o conhecimento da placenta como órgão imunológico ainda está em progressão. Sabemos que os sinciciotrofoblastos é uma barreira física para as infecções. Os trofoblastos promovem autofagia durante uma infecção viral e levam a resistência viral nas células vizinhas. O sinciciotrofoblasto leva a imunidade humoral por carrear IgG da mãe para o feto.

A transmissão vertical por vírus na gravidez não está muito definida. De-

pende do contato endotelial materno e os citotrofoblastos, macrófagos maternos infectados, infecções urogenitais ascendentes, potencial da infecção na circulação materna para os capilares fetais e durante o trabalho de parto. Alguns casos relatados de possível infecção placentária e neonatal por SARS-CoV-2 ocorreram em condições onde a infecção materna interfere e coloca questionamentos durante o trabalho de parto. A gravidez reflete uma interação de estados imunológicos que vão ter variação em cada período gestacional. A infecção viral na gestação induz a produção de citocinas pró-inflamatórias como IL-1-beta, IL-6 e TNF-alfa, que vão ativar o sistema imunológico materno e cruzar a barreira placentária; então independente de infecção viral fetal ou sintomas maternos graves, a infecção placentária pode desencadear uma resposta inflamatória fetal com danos orgânicos ou a longo prazo neurológicos. A ativação imune materna não está bem definida, mas está descrita com um iniciador e aumentar a susceptibilidade dos indivíduos em poder desencadear neuro ou psicopatologia na evolução da vida, transtornos do humor, depressão e bipolaridade. Estaria ligado a estimulação de citocinas maternas e outros mediadores inflamatórios que atravessariam a placenta agindo na neurotrofina, ativação astrócitos e micróglia, levando a dano celular no desenvolvimento do SNC do feto. Como marcador é utilizado a

Proteína C Reativa (PCR), e um estudo recente evidenciou níveis séricos mais elevados em pacientes grávidas com infecção por SARS-CoV-2 em comparação a não infectadas, o que preocupa com riscos de transtornos neuropsiquiátricos em crianças expostas intraútero e não somente na transmissão vertical³³.

Priya e colaboradores relataram um caso de gestante SARS-CoV-2 positivo com parto pré-termo com teste positivo no tecido placentário e líquido amniótico. Exame histológico da placenta evidenciando intervilo-site crônica com grande deposição de fibrina intervillosa e necrose isquêmica das vilosidades. Isto corrobora no sentido da possibilidade da transmissão vertical da infecção e, também na possibilidade de levar a abortamento. Tem se buscado na literatura outros relatos semelhantes, como de paciente grave em ventilação mecânica COVID-19 positivo no terceiro trimestre, tendo realizado cesariana, recém-nascido isolado imediatamente após o nascimento sem nenhum contato com a mãe, e dezesseis horas após o parto o *swab* nasofaríngeo neonatal RT-PCR foi positivo para SARS-CoV-2. Outro estudo relatou um recém-nascido com anticorpos IgM e IgG elevados para SARS-CoV-2 duas horas após o nascimento. Primeiro ocorre elevação do IgM e estes anticorpos geralmente ocorrem vários dias após a expo-

sição da doença, e esta presença precoce apoia a possibilidade da transmissão vertical³⁹.

Petrosso e colaboradores descreveram o estudo em neonatos diagnosticados com COVID-19, aventando a possibilidade de transmissão vertical, contrastando às SARS que não apresentam esta via de transmissão. O não contato com a mãe é fundamental para a certeza da possível transmissão. Mas todos os recém-nascidos positivos SARS-CoV-2 as amostras foram coletadas após 24 horas do parto, o que questiona o momento que ocorreu a infecção. Dois recém-nascidos apresentaram IgM positivo (os anticorpos são muito grandes para atravessar a barreira placentária), em sangue coletado imediatamente após o parto, sugerindo a possibilidade de transmissão, mas não é um número representativo para afirmação e nestes casos os esfregaços nasofaríngeos foram negativos, o que coloca ainda mais questionamentos. Em três amostras placentárias vieram positivo, mas negativo no sangue do cordão umbilical³².

Muhyuddin e colaboradores mostram questões sem respostas e que a prova definitiva de infecção vertical ainda não existe, faltando ferramentas investigativas, consensos sobre as estratégias para diagnóstico de infecções congênitas e mostrando a insensibilidade de muitos métodos utilizados para confirmar a infecção materno-fetal e a não proteção da barreira placentária. A constatação da migração viral transplacentária necessita do isolamento do RNA viral em tecido fetal ou placentário ainda intraútero ou no recém-nascido, associando avaliação do líquido amniótico, sangue do cordão umbilical, secreção vaginal, placenta e esfregaços nasofaríngeos neonatais. Ensaio sorológicos seriam úteis, como SARS-CoV-2 IgM, mas infelizmente traz limitações e resultados falseados. Diretrizes do FDA sobre testes sorológicos apoiam seu uso para a confirmação de exposição, mas não para diagnosticar COVID-19, e nem todos os ensaios sorológicos disponíveis estão validados pelo FDA. O próprio diagnóstico materno não apresenta consenso, onde muitas gestantes são diagnosticadas pela clínica apresentada ou evidências radiológicas. Há que se fazer também diferenciação nos estudos dependendo do período gestacional a que se encontra a gestante. Normatização do tipo de amostra a ser utilizada, e os estudos atuais têm limitações e diferenciação na metodologia avaliada^{36,38}.

A incerteza permanece sobre a possibilidade e mecanismo da transmissão vertical para COVID-19 na gestação. Muitos estudos são necessários para avaliar o verdadeiro potencial de migração transplacentária³⁶, a real influência na gravidez e seus filhos, bem como a manifestação da doença.

8.4 Gestante SARS-CoV-2 Positivo

A supressão do sistema imunológico associada às adaptações fisiológicas do corpo durante a gestação, como o aumento da demanda de oxigênio, elevação do diafragma causada pela compressão do útero gravídico e o edema da mucosa respiratória, causam uma intolerância à hipóxia na gestante e um risco maior de contrair doenças respiratórias⁴¹.

No caso da COVID-19, os aspectos clínicos podem variar desde casos assintomáticos e infecções leves das vias aéreas superiores, até casos fatais com pneumonia e insuficiência respiratória aguda. Nas gestantes, os sintomas predominantes são parecidos aos da população geral, incluindo febre, tosse, dispneia e linfocitopenia. As manifestações mais precoces da infecção podem incluir fadiga, mialgia, cefaleia, diarreia e falta de ar, que pode mimetizar a dispneia fisiológica da gestação, fazendo com que o diagnóstico seja realizado em uma fase mais tardia da doença^{42,43}.

O estudo de Trippella *et al*/ demonstrou que a maioria das pacientes grávidas infectadas com COVID-19 apresentaram sintomas leves, principalmente febre e tosse, e uma parcela significativa permanecia assintomática. Dos casos graves que necessitaram de oxigenoterapia e internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), foi observado uma maior prevalência de comorbidades nas pacientes⁴⁴.

O momento da infecção durante a gestação pode induzir diferentes respostas maternas e desfechos perinatais. Foi observado que gestantes infectadas durante o primeiro e terceiro trimestre possuem riscos maiores de respostas exageradas ao vírus, isso ocorre porque estes períodos gestacionais têm maior tendência à inflamação⁴⁵. Durante o primeiro trimestre, os processos de implantação e placentação geram uma resposta inflamatória que favorece a penetração do blastocisto no útero e permite a invasão do trofoblasto⁴⁶. Entretanto, ao longo do segundo trimestre o corpo materno entra em um estado anti-inflamatório, que permite o crescimento do feto. Já no terceiro trimestre, o desenvolvimento fetal já está completo e o organismo da mãe começa a se preparar para o parto. Neste período, a resposta imunológica é ativada e o corpo volta para uma fase pró-inflamatória⁴⁷.

O SARS-CoV-2 entra a célula pelo receptor da Enzima Conversora de Angio-

tensina 2, que normalmente durante a gestação já está “upregulated”. Essa característica fisiológica durante o período gestacional é responsável por controlar a hiperatividade do SRAA, abaixando os níveis pressóricos. Mas, em resposta à expressão aumentada do ACE2, mulheres grávidas podem ter riscos elevados de complicações pelo vírus⁴⁵.

Os efeitos pró-trombóticos da infecção pelo COVID-19 podem potencializar o estado de hipercoagulabilidade da gestação. A inflamação sistêmica e disfunção endotelial podem gerar complicações tromboembólicas na paciente, levando a isquemia e exacerbação da pré-eclâmpsia^{48,49}. Além disso, as complicações fetais da COVID-19 incluem aborto espontâneo, restrição de crescimento intrauterino (RCIU) e parto prematuro.

Por definição uma pessoa provavelmente infectada é aquela com um teste duvidoso ou inconclusivo para SARS-CoV-2 usando RT-PCR para testar SARS-CoV-2. Um caso suspeito é um indivíduo com infecção respiratória aguda com pelo menos um desses sintomas (febre com temperatura > 37,5°C, tosse e dificuldade respiratória) de origem inexplicada ou proveniente de um país onde há transmissão local do vírus nos 14 dias antes do início dos sintomas, ou uma pessoa com qualquer tipo de infecção respiratória aguda que esteve

em contato com um caso provável ou confirmado de SARS-CoV-2 nos 14 dias antes do início dos sintomas, ou uma pessoa com infecção respiratória aguda grave que requer hospitalização sem outra explicação para o quadro clínico. Por último, um caso confirmado é um resultado positivo para um teste SARS-CoV-2 realizado por um laboratório registrado, independentemente de qualquer sinal clínico da doença⁵¹.

É recomendado que as instituições tenham uma área exclusiva para a realização de testes de triagem e admissão de pacientes COVID-19 positivo. No caso de gestantes com suspeita ou sintomas sugestivos para a doença, os testes devem ser priorizados⁴⁵. Tanto a mãe quanto o bebê, se já nascido, devem permanecer em leito isolado utilizando os equipamentos de proteção preconizados.

Além disso, exames de imagem podem auxiliar no diagnóstico da doença, mas não substituem os testes sorológicos. O indicado é realizar a Tomografia Computadorizada que pode evidenciar opacidades em vidro fosco associado a espessamento dos septos interlobulares ou consolidações multilobares bilaterais^{52,53}. No entanto, é importante atentar-se aos efeitos teratogênicos da radiação ionizante no feto quando as tomografias são realizadas na gravidez.

O manejo da gestante infectada deve incluir monitoramento fetal e uterino, baseado na idade gestacional; planejamento de parto individualizado, seguindo as recomendações obstétricas e tendo em mente que a infecção por si só não é uma indicação para cesariana, exceto se sofrimento fetal ou piora do estado geral materno⁵⁴. É importante, também, ter uma equipe especializada para o atendimento da gestante, contando com médicos infectologistas, obstetras, pediatras e demais profissionais capacitados⁵⁵.

Sempre que possível, a gestante deve ser aconselhada sobre os riscos da doença e a necessidade de medidas de prevenção como o uso de máscaras e equipamentos de proteção individual, higienização frequente das mãos e distanciamento social.

O Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia ⁵⁶ recomenda o uso da telemedicina nas consultas de pré-natal. A ultrassonografia e a vigilância pré-natal devem ser combinadas com visitas para exames laboratoriais ou atendimento pré-natal. As pacientes devem ser examinadas quanto a sintomas, histórico de viagens e histórico de contato antes de qualquer visita pessoal; aqueles que são sintomáticos ou atendem aos critérios devem ser submetidos ao teste de SARS-CoV-2 usando qRT-PCR.

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

Sobre os aspectos obstétricos da infecção por SARS-CoV-2, apesar dos estudos escassos devido ao aparecimento recente da doença, sabe-se que é necessário suporte avançado de vida para gestantes e o prognóstico gestacional pode ser comprometido⁵⁷, as gestantes podem apresentar complicações como pré-eclâmpsia, alteração da função hepática, aborto espontâneo, ruptura prematura de membranas, restrição de crescimento intrauterino e sofrimento fetal⁵⁸. A taxa de nascimentos pré-termos em mães com COVID-19, também se mostrou mais elevada do que em mães não infectadas pelo vírus⁵⁹.

A via de parto vaginal é a forma mais adequada para a resolução da gravidez e, em casos de gestantes com insuficiência respiratória, a melhor conduta deve ser avaliada juntamente com anestesista e neonatologista considerando a idade

gestacional e a vitalidade fetal, com preferência pela cesárea⁶⁰. Deve ser realizado o clampeamento imediato do cordão e evitar o contato pele a pele⁵⁹. O uso de misoprostol, ocitocina e analgesia de parto estão liberados.

Deve-se ressaltar que o atendimento às parturientes com suspeita ou diagnóstico de COVID-19, têm de ser realizado em ambiente dedicado para este fim com as devidas adaptações, objetivando evitar a disseminação para outras pacientes e para a equipe de saúde. O uso de máscara pela parturiente é obrigatório. Também é importante atentar-se que os profissionais de saúde devem assegurar o direito da atenção humanizada à todas as fases da gestação incluindo o parto e puerpério, bem como a criança o direito ao nascimento seguro e ao crescimento e desenvolvimento saudáveis⁶¹.

Com relação ao tratamento da COVID-19 ainda não está disponível nenhum antiviral específico ou imunoterápico. No caso das gestantes os principais eixos terapêuticos baseiam-se em isolar a gestante, estratificá-la conforme o risco pela sintomatologia, promover uma nutrição adequada, fornecer oxigênio, se necessário, monitorar sinais vitais, níveis de saturação de oxigênio, ingestão de líquidos e eletrólitos. Também é necessário a monitorização da fre-

quência dos batimentos cardíacos fetais e realizar um planejamento de parto individualizado⁶². Para gestantes com quadros graves existem protocolos que preconizam o emprego inicial de Hidroxicloroquina e Azitromicina. Os medicamentos contraindicados para gestantes, embora sejam promissores em relação ao tratamento da COVID-19 são a Rivabirina e Baricitinibe devido a embriotoxicidade. Os corticosteroides que podem ser utilizados são a Metilprednisona, por curto período de tempo, em quadros de dispneia e hipoxemia graves e a Betametasona em casos de parto prematuro ou necessidade de resolução rápida da gestação^{63,64}.

Recomenda-se que as mulheres grávidas estejam cientes de seu risco potencial de doença grave, e as medidas para prevenir a infecção com SARS-CoV-2 devem ser enfatizadas. Como medida de precaução, é ra-



zoável instituir monitoramento irrestrito medidas para mulheres grávidas infectadas com SARS-CoV-2, mesmo sugerindo que sejam rigorosamente testadas antes do parto ou antes do primeiro contato com os recém-nascidos¹⁷.

8.6 Referências

1. 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
2. Robinson DP, Klein SL. Pregnancy and pregnancy-associated hormones alter immune responses and disease pathogenesis. *Horm Behav*. 2012;62(3):263-271.
3. Straub RH. The complex role of estrogens in inflammation. *Endocr Rev*. 2007;28(5):521-574.
4. 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.
5. Szekeres-Bartho J, Faust Z, Varga P, Szere day 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
6. Robinson DP, Klein SL. Pregnancy and pregnancy-associated hormones alter immune responses and disease pathogenesis. *Horm Behav*. 2012;62(3):263-271.
7. Pazos M, Sperling RS, Moran TM, Kraus TA. The influence of pregnancy on systemic immunity. *Immunol Res*. 2012;54(1-3):254-261.
8. 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.
9. 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

10. 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.
11. 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
12. 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.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Assessing Risk Factors for Severe COVID-19 Illness. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-n-cov/covid-data/investigations-discovery/assessing-risk-factors.html>. Acesso em: Set 2020.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.

18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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
22. 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
23. Stanley KE, Thomas E, Leaver M, Wells D. 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
24. Baud D, Greub G, Favre G, et al. Second-Trimester Miscarriage in a Pregnant Woman With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA.* 2020;323(21):2198. doi:10.1001/jama.2020.7233
25. Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun.* 2020;11(1):3572. doi:10.1038/s41467-020-17436-6
26. Ellington S, Strid P, Tong VT, Woodworth K, Galang RR, Zambrano LD, et al. Characteristics of Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status - United States, January 22-June 7, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(25):769-775.
27. Takemoto MLS, Menezes MO, Andreucci CB, Nakamura-Pereira M, Amorim

MMR, Katz L, et al. The tragedy of COVID-19 in Brazil: 124 maternal deaths and counting. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020.

28. Verma S, Carter EB, Mysorekar IU. SARS-CoV2 and pregnancy: An invisible enemy? *Am J Reprod Immunol*. 2020; 17:13308. doi: 10.1111/aji.13308.

29. Entezami F, Samama M, Dejucq-Rainsford N, Bujan L. SARS-CoV-2 and human reproduction: An open question. *E Clinical Medicine*. 2020;25:100473.

30. ESHRE ANNUAL MEETING 2020. Maternal-fetal vertical SARS-CoV2 transmission cannot be dismissed. Focus on Reproduction 2020. Disponível em: <https://www.focusonreproduction.eu/article/ESHRE-News-Annual-Meeting-2020-Bahadur>. Acesso em: Julho 2020.

31. Carvalho BR, SAG Adami, Marcolin AC, Ferriani RA, Ferri WAG, Samama M; COVID-19: uncertainties from conception to birth. *Rev Bras Ginec Obst*. 2020; 311.

32. Pettiroso H, et al. COVID-19 and pregnancy: A review of clinical characteristics, obstetric outcomes and vertical transmission. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2020; 1-20; DOI: 10.1111/ajo.13204

33. Prochaska E, Jang M, Burd I. COVID-19 in pregnancy: Placental and neonatal involvement. *Am J Reprod Immunol*. 2020;3306:1-9 <https://doi.org/10.1111/aji.13306>

34. 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

35. 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>

36. Mahyuddin AP, et al. Mechanisms and evidence of vertical transmission of

infections in pregnancy including SARS-CoV-2. doi: [10.1002/pd.5765](https://doi.org/10.1002/pd.5765)

37. Hsu Albert L, et al. Placental SARS-CoV-2 in a Pregnant Woman with Mild COVID-19 Disease. doi: [10.1002/jmv.26386](https://doi.org/10.1002/jmv.26386).

38. Kotlyar A, Grechukhina O, Chen A, Popkhadze S, Grimshaw A, Tal O, Taylor HS, Tal R, Vertical Transmission of COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis, American Journal of Obstetrics and Gynecology (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.07.049>.

39. Pulinx B, et al. Vertical transmission of SARS-CoV-2 infection and preterm birth. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2020; 13: 1–5. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03964-y>

40. Thomas P, 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>

41. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, Williams JL, Swerdlow DL, Biggertaff MS., et al; Novel Influenza A (H1N1) Pregnancy Working Group. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. Lancet 2009; 374 (9688): 451-458. DOI: [10.1016/S0140-6736\(09\)61304-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61304-0)

42. Rasmussen SA, Smulian JC, Lednický JA, Wen TS, Jamieson DJ. Coronavirus disease (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. Am J Obstet Gynecol 2020, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.017>

43. Chen S, Liao E, Cao D, Gao Y, Sun G, Shao Y. Clinical analysis of pregnant women with 2019 novel coronavirus pneumonia. J Med Virol 2020; DOI: [10.1002/jmv.25789](https://doi.org/10.1002/jmv.25789).

44. Trippella G, Ciarcià M, Ferrari M, Buzzatti C, Maccora I, et al. COVID-19 in Pregnant Women and Neonates: A Systematic Review of the Literature with Quality Assessment of the Studies. Pathogens. 2020; 9 – 485. DOI:[10.3390/pathogens906048](https://doi.org/10.3390/pathogens906048)

45. Narang K, Enninga EA, Szymanski LM, Chakraborty R, Garovic VD, et al.

SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 During Pregnancy: A Multidisciplinary Review. Mayo Clinic 2020; 95, 8 (1750-1765). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.05.011>

46. Dekel N, Gnainsky Y, Granot I, Mor G. Inflammation and implantation. Am J Reprod Immunol 2010;63(1):17-21.

47. Mor G, Cardenas I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. Am J Reprod Immunol 2010;63(6):425-33. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00836.x

48. Varga Z., Flammer A.J,Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet. 2020; 395: 1417-1418 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)

49. Garovic V.D., Hayman S.R. Hypertension in pregnancy: an emerging risk factor for cardiovascular disease. Nat Clin Pract Nephrol. 2007; 3: 613-622. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncpneph0623>

50. Guan W., Ni Z., Hu Y., et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020; 382: 18 (1708- 1720).

51. Dashraath P, Wong JLJ, Lim MXK, Lim LM, Li S, Biswas A., et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2020; DOI: 10.1016/j.ajog.2020.03.021.

52. Shi H., Han X., Jiang N., et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet Infect Dis. 2020; 20: 425-434

53. Argawal P.P. Chest imaging appearance of COVID-19 infection. Rev Radiology. 2020; 2 (1). DOI: <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200028>

54. Society for Maternal-Fetal Medicine. Coronavirus (COVID-19) and Pregnancy: What Maternal Fetal Medicine Subspecialists Need to Know. Disponível em: 2020. [https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/2468/COVID19-What_MFMs_need_to_know_revision_7-23-20_\(final\).PDF](https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/2468/COVID19-What_MFMs_need_to_know_revision_7-23-20_(final).PDF). Acesso em: Set, 2020.

55. Centers for Disease Control and Prevention. Considerations for inpatient obstetric healthcare settings. 2020. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/inpatient-obstetric-healthcare-guidance.html>. Acesso em: Set 2020.

56. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Novel coronavirus 2019 (COVID-19): practice advisory. Disponível em: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/03/novel-coronavirus-2019>. Acesso em: Set 2020.

57. FEBRASGO. COVID-19 em obstetria. O que é preciso saber? 2020. Disponível em: <https://www.febrasgo.org.br/en/covid19/item/1027-covid-19-em-obstetria-o-que-e-preciso-saber>. Acesso em: Set 2020.

58. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (UK). The Royal College of Midwives. Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy. Information for healthcare professionals. 2020. Disponível em: <https://www.rcog.org.uk/coronavirus-pregnancy>. Acesso em: Set 2020.

59. Liu Y, Chen H, Tang K, Guo Y. Clinical manifestations and outcome of SARS-CoV-2 infection during pregnancy. J. Infect. Dis. 2020 Mar 4. pii: S0163-4453(20)30109-2. doi: 10.1016/j.jinf.2020.02.028

60. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim Considerations for Infection Prevention and Control of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Inpatient Obstetric Healthcare Settings. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/inpatient-obstetric-healthcare-guidance.html>. Acesso em: Set 2020.

61. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Portaria nº 1.459, de 24 de junho de 2011. Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS - a Rede Cegonha. 2011. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt1459_24_06_2011_comp.html. Acesso em: Set 2020.

62. Rasmussen SA, Smulian JC, Lednicky JA, Wen TS, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Pregnancy: What obstetricians need to know. Am

J Obstet Gynecol. 2020 May;222(5):415-26. doi:10.1016/j.ajog.2020.02.017

63. Chua MSQ, Lee JCS, Sulaiman S, Tan HK. From the frontline of COVID-19- How prepared are we as obstetricians: a commentary. BJOG-AN. Int J Obstet Gynaecol. 2020, 3. doi:10.111/1471-0528.16192.

64. Mascarenhas VH, Caroci AB, Venâncio KC, Baraldi NG, DurkinAC, Riesco ML. COVID-19 e a produção de conhecimento sobre as recomendações na gravidez: revisão de escopo. Rev. Latino-Am. Enfermagem. 2020; 28. DOI:10.1590/1518-8345.4523.3348

9. COVID-19 sob o Olhar da Pediatria: Proteção versus Risco, como Interpretar a Doença na População Pediátrica?

Autores: Glenia Junqueira Machado Medeiros, Rosana Alves



Glenia Junqueira Machado Medeiros

Professora de Pediatria da Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIT). Professora Assistente da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Lavras (UFLA). Pediatra (Hospital Escola de Itajubá/AISI, 2006), Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente (Unicamp, 2017).



Rosana Alves

Coordenadora do Curso da Faculdade de Medicina de Itajubá. Professora do Mestrado em Ensino das Ciências da Saúde da Faculdades Pequeno Príncipe. Pediatra (IPPMG-UFRJ, 1991), Mestre em Pediatria (IPPMG-UFRJ, 1997), Doutora em Pesquisa Clínica (UFRJ, 2004) e Pós-doutora em Ensino em Saúde (Unicamp, 2015).

9.1 Introdução

O novo coronavírus de 2019 (SARS-CoV-2) está atualmente causando um surto grave de doença (denominada COVID-19) na China e em vários outros países, causando uma pandemia global^{1,2}.

Em pacientes pediátricos, a infecção por SARS-CoV-2 tem se mostrado relativamente rara e leve, com aproximadamente 2,4% do total de casos relatados entre indivíduos com menos de 19 anos.³ A maior magnitude relatada em crianças com doença grave foi de 10,6% em menores de 1 ano, e 7,3% em crianças entre 1 e 5 anos⁴.

Com relação ao quadro clínico, os sinais e sintomas são leves e os mais comuns são febre (47,5% a 51,6%), tosse (41,7% a 47,3%) e algum sintoma gastrointestinal^{5,6}. A evolução da COVID-19 para casos graves/críticos e necessidade de internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) é pouco frequente em crianças e em geral está associada à prematuridade, comorbidades, idade inferior a um ano e condições presentes ao nascimento⁷.

Quanto ao diagnóstico, em casos suspeitos de contato ambiental, deve ser feito por RT-PCR, em tempo real, de secreções do trato respiratório

superior e/ou inferior, ou diagnóstico sorológico. Adicionalmente, exames complementares não são necessários na doença leve e na ausência de fatores de risco, devendo ser solicitados de forma criteriosa e em casos individualizados⁸.

A identificação precoce, o isolamento precoce, o diagnóstico precoce e o tratamento precoce são os quatro princípios fundamentais para o manejo terapêutico adequado. Na maioria dos casos, o tratamento de pacientes infectados com SARS-CoV-2 é de suporte, não havendo evidências científicas para o uso de medicamentos específicos^{1,9}.

A melhor forma de combater a infecção, até o momento, é a prevenção, através das medidas adotadas internacionalmente, principalmente a população pediátrica.

9.2 Dados Epidemiológicos

Desde que a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou, em janeiro de 2020, a Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional – o mais alto nível de alerta da Organização, devido ao surto da doença causada pelo novo coronavírus (COVID-19), foram confirmados no mundo 30.055.710 casos de CO-

VID-19 e 943.433 mortes, até 18 de setembro de 2020. Nas Américas, foram 15.215.110 casos confirmados e 521.872 mortes, sendo cerca de 140 mil no Brasil¹⁰.

Até o dia 17 de setembro, a Academia Americana de Pediatria havia noticiado que cerca de 590 mil crianças testaram positivo para COVID-19, desde o início da pandemia o que representa 10,3% de todos os casos notificados nos Estados Unidos. Há poucos casos de hospitalização – 0,2 a 8% de todos os casos de COVID-19 em crianças e, menor ainda de morte – zero a 0,15% de todos os casos de COVID-19 em crianças¹¹.

A China relatou a maior série de casos no início de deste ano, 2.143 casos, sendo 728 (34.1%) confirmados laboratorialmente e 1407 (65.9%) suspeitos. A média de idade foi de 7 anos sem diferença entre sexos. A proporção de crianças classificadas como graves foi de 2,5% e, apesar dos casos em crianças apresentarem menor gravidade do que em adultos, os lactentes são mais vulneráveis à infecção¹².

Apesar de existirem poucos estudos sobre doenças preexistentes e gravidade da infecção em crianças, as doenças de base mais frequentemente associadas a COVID-19 foram doença pulmonar crônica (incluindo asma), doença cardiovascular e imu-

nossupressão¹³.

A pandemia criou mudanças sem precedentes, onde milhões de pessoas foram convocadas a ficarem em casa, evitando saídas desnecessárias de sua casa e a manterem distanciamento social, para reduzir a transmissão do novo coronavírus. Mas, percebe-se iniquidade nestas orientações de saúde pública, pois em primeiro lugar é preciso ter casa, ter a capacidade de ficar em casa/trabalhar em casa, evitando o transporte público e ter produtos de higiene em casa. Em todo o mundo, há pessoas desabrigadas, o que as colocam em maior risco de exposição ao coronavírus. Nos Estados Unidos, estima-se que cerca de 60% das pessoas sem-teto são crianças e adolescentes com menos de 18 anos¹⁴. Ainda em alguns países, em especial certos grupos sociais e áreas, incluindo os povos indígenas, demonstra-se alto grau de vulnerabilidade, com grandes desafios, como altos índices de pobreza e falta de acesso a saneamento básico e aos serviços de saúde. Esta é uma percepção com dados falhos, pois faltam dados relacionados à vulnerabilidade destes grupos sociais, entre eles a variável étnica^{14,15}.

9.3 Caminhando para o Risco em Crianças e Adolescentes em Geral

Ainda não está estabelecido se a COVID-19 pode apresentar transmissão transplacentária ou vertical. Para *Weffort VRS et al*¹⁶ e *Procianoy RS et al*¹⁷ a possibilidade de transmissão materno-infantil ainda é difícil de determinar^{16,17,18}.

Os desfechos fetais podem depender mais da gravidade da infecção materna e/ou de doenças obstétricas concomitantes, em vez da transmissão da COVID-19 da mãe grávida para o feto¹⁷. Poucos casos positivos confirmados neonatais foram relatados e todos apresentavam ausência de sintomas ou muito leves a moderados, sem qualquer caso fatal relatado em bebês < 28 dias⁸.

A menor gravidade da COVID-19 em crianças poderia estar relacionada à uma expressão limitada da enzima conversora de angiotensina-2 (ECA2) na infância, em um período em que os pulmões ainda estão em desenvolvimento, o que poderia proteger as crianças¹⁹.

Segundo *Oviedo e Carvalho*²⁰, alguns pontos-chaves poderiam explicar a fisiopatologia da COVID-19 em crianças:

- ☐ O SARS-CoV-2 une-se à ECA2 que nas crianças é imatura e, portanto, tem menor afinidade;
- ☐ Menor expressão da ECA2 a nível pulmonar em pediatria, o que comparativamente aos adultos, pode contribuir para a menor severidade a nível pulmonar;
- ☐ O sistema imunológico celular e humoral das crianças em desenvolvimento, incapaz de gerar uma resposta inflamatória exagerada;
- ☐ A presença de outros vírus (de forma simultânea) na mucosa pulmonar e nas vias respiratórias pode limitar o “crescimento” de SARS-CoV-2, por interações diretas de vírus.

*Grossi e colaboradores*³ relatam que pacientes pediátricos desenvolveram uma forma mais branda da COVID-19 especialmente devido a diferenças envolvidas no receptor do vírus no organismo das crianças e ao desenvolvimento da sua imunidade e, quando associadas com outras comorbidades como cardiopatia, diabetes, obesidade, hepatopatias e outras, a COVID-19 tem desfechos diver-

sos, mais agressivos e com pior prognóstico na maioria das vezes.

9.4 Casos Específicos

A. Erros Inatos da Imunidade (EII) e COVID-19

Os EII são representados por mais de 400 doenças, diferentes entre si, com acometimentos em diferentes intensidades de diversos setores do sistema imunológico. De modo geral, pacientes com alguma imunodeficiência primária apresentam o mesmo risco que todos as pessoas para se infectar pelo SARS-CoV-2, mas riscos diferentes para ter a doença respiratória grave por esse vírus, na dependência do tipo de defeito do sistema imunológico. Ainda não há estudos ou relatos na literatura sobre o acometimento de pacientes com EII²¹.

B. Asma e COVID-19

A relação entre Asma e a COVID-19 ainda não está esclarecida. Apesar de ainda não existirem estudos dirigidos a doentes com asma, os dados sugerem que os sinais e sintomas mais característicos de exacerbações de Asma não são frequentes nos doentes infetados por SARS-CoV-2. Achados à microscopia pulmonar *post-mortem* por COVID-19, mostraram um padrão predominante de doença alveolar difusa que habitualmente poupa os bronquíolos e, portanto, sugerem que o SARS-CoV-2 afeta, predominantemente, o parênquima pulmonar sem causar sintomas obstrutivos²².

C. Síndrome de Cushing e COVID-19

A síndrome de Cushing consiste em um conjunto de anormalidades clínicas causadas pela exposição prolongada a níveis séricos elevados de corticosteroide (endógeno ou exógeno), na dose ≥ 2 mg/Kg/dia (crianças < 10 Kg) ou ≥ 20 mg/dia de prednisona (ou dose equivalente de outro glicocorticoide) administrado por tempo ≥ 14 dias, que pode levar à imunossupressão tornando os indivíduos mais vulneráveis e de alto risco para infecções, incluindo a COVID-19.

Além disso, esses pacientes habitualmente possuem comorbidades associadas como obesidade, diabetes mellitus e hipertensão arterial que aumentam o risco de complicações. Assim, devem tomar cuidados e medidas protetivas mais rigorosas para evitar adquirir a COVID-19 e outras infecções. Na eventualidade de estarem usando quimioterapia ou radioterapia, para tratamento de uma síndrome de Cushing endógena ou de outra doença de base, esse risco é ainda maior²³.

D. Cardiopatias e COVID-19

Até o momento não existem dados referentes à incidência da COVID-19 especificamente em crianças com cardiopatia congênita. Entretanto, em um posicionamento oficial conjunto, as Sociedades Brasileiras de Pediatria, de Cardiologia e de Cirurgia Cardiovascular, descrevem que apenas os casos de cardiopatias congênitas ou adquiridas que apresentem repercussão hemodinâmica significativa (insuficiência cardíaca, hipertensão pulmonar ou hipoxemia) e cardiopatias que já foram submetidas à correção cirúrgica (com sinais de insuficiência cardíaca, hipertensão pulmonar, cianose ou hipoxemia) são considerados grupo de risco para COVID-19, podendo apresentar agravamento das condições ventilatórias de forma mais precoce e intensa diante desta infecção²⁴.

Embora não haja dados específicos referentes à COVID-19 em crianças transplantadas, essas são um grupo de alto risco para infecções virais devido ao estado de imunossupressão a que estão submetidas podendo ter uma evolução muito rápida e de altíssima gravidade³.

E. Diabetes mellitus (DM) e COVID-19

Não há evidência de que crianças com condições endócrinas bem gerenciadas, incluindo DM tipo 1, têm maior risco de serem infectadas ou de desenvolverem quadros graves de COVID-19. Entretanto, em casos de DM mal controlado, a hiperglicemia crônica afeta negativamente a função imunológica e aumenta o risco de morbimortalidade, sendo associada a complicações orgânicas²⁵.

F. Obesidade e COVID-19

Pacientes com obesidade têm maior risco de desenvolver complicações da COVID-19, principalmente a obesidade grave ($\text{IMC} > 40 \text{ Kg/m}^2$, ou $\text{IMC} > 35 \text{ Kg/m}^2$) associada a comorbidades, pois pode dificultar a respiração (p. ex.: apneia obstrutiva), a realização de exames de imagem, a intubação traqueal e o cuidado de enfermagem, aumentando assim, o risco de complicações por infecções respiratórias como é o caso da COVID-19. Adicionalmente, alguns desses pacientes possuem outras comorbidades sabidamente associadas a maior frequência de complicações pela COVID-19 como, por exemplo, DM e hipertensão arterial²⁶.

Os impactos negativos na obesidade também podem ser causados pela quarentena imposta pela pandemia da COVID-19: por predispor o maior sedentarismo devido ao distanciamento social e proibição de frequentar academias, parques e áreas de lazer, por aumentar o consumo de alimentos enlatados (ricos em sódio) e industrializados, ao invés do consumo de alimentos frescos. Além disso, o confinamento pode agravar questões emocionais e, como a obesidade se associa a maior risco de ansiedade e depressão em crianças e adolescentes, estas merecem observação especial de seu comportamento e humor por parte dos familiares.²⁶

G. Doenças Hepáticas e COVID-19

Em geral, ainda há poucas informações claras a respeito da influência de doenças hepáticas na evolução da infecção pelo SARS-CoV-2 ou vice-versa, principalmente em crianças, porém a lesão hepática encontrada é geralmente leve, com aumentos transitórios de enzimas hepáticas e sem relatos de óbitos por descompensação hepática grave em hepatopatas prévios³.

H. Insuficiência Adrenal e COVID-19

Pacientes com insuficiência adrenal, considerados como vulneráveis à COVID-19, têm maior risco de desenvolver complicações respiratórias graves da infecção²⁷.

I. Distúrbios da Tireoide e COVID-19

Distúrbios da tireoide, em geral, não são associados a maior risco de adquirir infecções virais, nem são associados a maior gravidade nas pessoas infectadas.

Pacientes com doenças autoimunes da tireoide, embora de causa autoimune, não significam que o paciente esteja imunocomprometido, pois o sistema imunológico responsável por combater infecções virais está intacto²⁸.

J. Transtorno espectro autista (TEA) e COVID-19

As crianças com TEA não fazem parte de população de risco para complicações e morte por COVID-19, exceto aqueles que possuem comorbidades clínicas tais como diabetes, alterações imunológicas, ou outras doenças crônicas prévias. Entretanto, elas possuem risco aumentado de contágio, em função da hiperreatividade sensorial, tais como exploração pelo olfato – cheirar – colocar na boca e tocar objetos²⁹.

K. Síndrome de Down (SD) e COVID-19

A SD é uma condição genética causada pela trissomia do cromossomo 21, sendo a causa mais comum de deficiência intelectual na infância. Apesar da idade pediátrica ser menos afetada pela COVID-19, crianças com SD são especialmente vulneráveis e suscetíveis a infecções respiratórias, além das comorbidades como imunodeficiência, cardiopatias, obesidade, diabetes, que adicionam fatores preditivos de maior gravidade. Entretanto, não há dados sobre a prevalência, susceptibilidade ou evolução da COVID-19 em pacientes com SD, sobretudo em pacientes pediátricos³⁰.

9.5 Quando Suspeitar

O diagnóstico é inicialmente clínico e epidemiológico. Em casos pediátricos, as manifestações clínicas podem ser inespecíficas, portanto, um histórico de contato positivo e exposição domiciliar ou ambiental tornaram-se dados diagnósticos muito importantes, o que permite classificar o paciente como suspeito e iniciar a sua abordagem como tal^{2,3,20}.

O período de incubação é estimado de cinco a seis dias²⁰. Segundo vários autores, crianças previamente saudáveis apresentam sintomas leves ou são assintomáticas, ao passo que, aquelas com alguma doença pré-existente importan-

te são mais propensas a apresentar doença grave, crítica e mau prognóstico, podendo evoluir para o óbito^{2,5,6,8,20,31,32}.

Além de assintomáticos, os principais sintomas encontrados em crianças com COVID-19 foram febre, tosse e dor de garganta/eritema faríngeo. Adicionalmente, o quadro clínico também pode incluir: sintomas respiratórios (rinorreia, espirros, congestão nasal), sintomas gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal), e sintomas inespecíficos como mialgias, cefaleia, recusa alimentar, fadiga, podendo evoluir com pneumonia associada a sepse, choque séptico e/ou síndrome dificuldade respiratória^{2,6,19,20,27,31,33}.

De acordo com o Departamento Científico de Pneumologia da Sociedade Brasileira de Pediatria, em documento científico de abril de 2020³⁴, o quadro clínico pode ser: leve, moderado, grave e crítico.

Leve: quando há acometimento das vias aéreas superiores, podendo apresentar sintomas inespecíficos, tais como febre, fadiga, tosse, anorexia, mal estar, dor muscular, dor de garganta, congestão nasal ou cefaleia e, em alguns casos, sintomas gastrintestinais, como diarreia, náuseas e vômitos.

Moderado: caracterizado por infecção do trato respiratório inferior sem sinais de gravidade (pneumonia sem complicações), febre (mais frequente), tosse ou dificuldade respiratória e taquipneia, ainda sem hipoxemia. Alguns podem se manifestar sem sinais e sintomas clínicos de gravidade, mas apresentam tomografia computadorizada de tórax com alterações pulmonares mais leves que dos adultos se restringindo apenas à velamento em vidro fosco, com poucas condensações periféricas⁴.

Grave: evolução para uma pneumonia grave com tosse ou dificuldade em respirar, além de pelo menos um dos seguintes sinais: cianose central ou Saturação parcial de oxigênio (SpO₂) < 92%; sinais de angústia respiratória (por exemplo, grunhidos, tiragem grave); sinais sistêmicos de alerta: incapacidade de amamentar ou beber, letargia ou inconsciência ou convulsões.

Crítico: caracterizado por Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) com comprometimento comprovado da oxigenação, e casos que evoluem para choque, encefalopatia, lesão miocárdica e insuficiência cardíaca, distúrbios da coagulação e lesão renal aguda. As disfunções dos órgãos representam risco de morte.

As manifestações cutâneas são semelhantes às aquelas encontradas em

outras doenças frequentes na infância, sobretudo as de etiologia viral. Segundo *Haddad e colaboradores*³⁵, o achado mais comum foi o *rash* eritematoso maculopapular, seguido de lesões papulovesiculares no padrão da varicela e lesões urticariformes, atingindo prioritariamente o tronco, mãos e pés. Alertaram, ainda, a possibilidade de que pacientes pediátricos possam ter lesões cutâneas como manifestação única ou acompanhada de sintomas leves.

A Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIMP) tem sido descrita como uma condição inflamatória multissistêmica com algumas características semelhantes às da Doença de Kawasaki (DK) e Síndrome do Choque Tóxico.^{13,37} *Uchiya*³⁷ demonstra, em seu estudo, a possibilidade da SIMP estar relacionada com o SARS-CoV-2, o que a diferencia da DK por inúmeros determinantes.

Caracterizada como uma doença aguda acompanhada por um quadro hiper inflamatório e podendo levar à falência de múltiplos órgãos e choque, a SIMP costuma acometer crianças maiores de 5 anos de idade, predominantemente afro descendentes, e têm maior incidência de alterações cardíacas. Suas manifestações clínicas incluem: febre alta prolongada, erupção cutânea, conjuntivite, linfadenopatia, irritabilidade, cefaleia e sintomas gastrointestinais em 50-60% dos casos, com dor abdominal, diarreia não sanguinolenta, ascite e ileíte. Alguns casos graves apresentam choque decorrente de disfunção cardíaca, com ou sem miocardite ou aneurisma de artérias coronárias. Sintomas respiratórios podem estar presentes, geralmente ocasionados pelo choque concomitante^{13,37,38,39}.

A OMS¹³ desenvolveu uma definição preliminar de caso para **distúrbio inflamatório multissistêmico** em crianças e adolescentes, que serve para identificar casos suspeitos ou confirmados, tanto para fins de tratamento como para relatórios provisórios e vigilância:



Definição de caso preliminar* (WHO)¹³

Crianças e adolescentes de 0 a 19 anos com febre > 3 dias

E duas das seguintes alterações:

- a) Exantema ou conjuntivite não purulenta bilateral ou sinais de inflamação mucocutânea (oral, mãos ou pés).
- b) Hipotensão ou choque.
- c) Características de disfunção miocárdica, pericardite, valvulite ou anormalidades coronárias (incluindo achados de ecocardiograma ou valores elevados de troponina / NT-proBNP),
- d) Evidência de coagulopatia (por PT, PTT, d-dímeros elevados).
- e) Problemas gastrointestinais agudos (diarreia, vômito ou dor abdominal).

E

Marcadores elevados de inflamação (VHS, proteína C reativa ou procalcitonina-PCT).

E

Nenhuma outra causa microbiana óbvia de inflamação, incluindo sepse bacteriana, síndromes de choque estafilocócico ou estreptocócico.

E

Evidência de COVID-19 (RT-PCR, teste de antígeno ou sorologia positiva) ou provável contato com pacientes com COVID-19.

*Considere esta síndrome em crianças com características típicas ou atípicas da DK

Fonte: Adaptado de WHO, 2020¹³

Leucopenia, neutropenia e aumento da proteína C reativa são as alterações laboratoriais mais frequentemente encontradas em crianças infectadas com o SARS-CoV-2. AST, ALT, LDH, glicemia, creatinina, ureia, CK total, sódio, potássio, cálcio, fósforo, magnésio, VS, PCR, PCT e ferritina podem ou não estar alterados. Na doença mais grave, e com a presença de fatores de risco, são recomendados outros exames complementares como estudo de coagulação, hemocultura, CK-MB, troponina, pro-BNP, gasometria, marcadores de ativação macrófaga e citocinas, além da pesquisa de outros vírus e/ou bactérias atípicas^{2,20}.

Estudos apontam que a Tomografia Computadorizada (TC) de tórax deve ser preferida em crianças com casos suspeitos, pois pode detectar lesões mais precocemente, sendo útil tanto para o diagnóstico quanto para o tratamento precoce. Dentre os achados radiológicos, a opacidade em “vidro fosco” é descrita na maioria dos casos^{2,8,20,32}.

9.6 Tratamento

Não há tratamento específico para o SARS-CoV-2, como é o caso de várias outras infecções virais, sobretudo em crianças. Quando se trata de um caso de suspeita de COVID-19, o paciente deve ser mantido em quarto único com todas as precauções para prevenir e controlar infecções antes da confirmação laboratorial, e tratamento de suporte quando necessário^{1,9,20}.

Alguns medicamentos vêm sendo testados para tratar a COVID-19: cloroquina/hidroxicloroquina, interferon alfa2B, antivirais usados para aids, oseltamivir e favipiravir (usados para influenza) e anti-IL6. No entanto, os resultados obtidos até o momento não justificam sua indicação para tratar a COVID-19. Não há qualquer evidência de que vitamina C, vitamina D, medicamentos fitoterápicos ou homeopáticos tenham efeito na prevenção ou no tratamento da COVID-19. Desta forma, as principais medidas são de isolamento de partículas aéreas e de contato^{1,9,20}.

9.7 Prevenção

A prevenção contra a COVID-19 é essencial e depende do seguimento das medidas recomendadas internacionalmente, como: higienizar adequadamente as mãos com água e sabão (tempo mínimo de 20 segundos), seguindo as normas específicas para isso, o uso de álcool em gel naquelas situações onde não é possível utilizar água e sabão, evitar aglomerações, manter distância de pelo menos dois metros entre as pessoas, dentre várias outras recomendações^{1,40}.

As condições clínicas da mãe e do recém-nascido determinarão os cuidados após o nascimento. Se houver suspeita ou confirmação de COVID-19 na mãe e ambos estiverem estáveis e o recém-nascido não for prematuro, devem receber orientações sobre precauções para evitar a propagação do vírus, inclusive lavagem das mãos pela mãe antes de tocar no bebê, máscara facial durante a amamentação e permanecer isolada em alojamento conjunto⁴¹.

Devido à ausência de evidências de transmissão vertical através do leite materno, a maioria das sociedades científicas recomenda não separar mães e recém-nascidos, com o objetivo de promover a amamentação e o vínculo neonatal, exceto nos casos em que as mães são gravemente sintomáticas, sendo então

sugeridas medidas de barreira, bem como a administração de leite materno após sua ordenha^{17,41}.

Diante da necessidade do uso universal de máscaras, os Departamentos Científicos de Adolescência e de Pediatria do Desenvolvimento e Comportamento da Sociedade Brasileira de Pediatria recomenda, em um documento científico de 29 de maio de 2020, que o uso é para TODOS os maiores de dois anos de idade. Adicionalmente, ressalta-se que o ideal é que as crianças e os adolescentes fiquem em casa, onde não é necessário usar máscaras⁴⁰.

Como orientação já consagrada pelos documentos técnicos da OPAS/OMS sobre imunização no contexto da pandemia, deve-se seguir o calendário de imunização ao longo do ciclo de vida, que oferece vacinas para diversos grupos populacionais, como crianças, adolescentes, mulheres, adultos e idosos. A imunização promove diminuição de comorbidades à criança, além de não sobrecarregar os serviços de saúde com internações decorrentes de doença imunoprevenível⁴².

Atualmente, não há vacinas disponíveis contra o SARS-CoV-2 autorizadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Em 10 de dezembro de 2020, havia 52 vacinas candidatas em avaliação clínica em humanos. Segundo este panorama, há treze vacinas candidatas contra a COVID-19 que estão na Fase 3 dos ensaios clínicos⁴³. A OMS atualiza este panorama periodicamente em: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.

O desenvolvimento de uma nova vacina é complexo e leva um longo tempo, em média, 10 anos, mas devido a atual pandemia de COVID-19, várias organizações de todo o mundo estão trabalhando a uma velocidade e escala nunca ocorridas, para obter vacinas contra a COVID-19 seguras e efetivas para os próximos meses. É importante ter em mente que as pessoas em maior risco deverão ser priorizadas, quando a vacina estiver disponível⁴³.

9.8 Referências

1. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP); Departamento Científico de Infecologia; Documento Científico. Novo coronavírus (COVID-19) [Internet]. 2020 [acesso em 2020 Set 21]. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22340d-DocCientifico_-_Novo_coronavirus.pdf.

2. Carvalho RMC, Cardoso ELS, Ferreira BNMS, Ferreira RKG. COVID-19 em pediatria: uma revisão integrativa. RSD [periódico Internet]. 2020 Aug 20 [citado 2020 Sep 21]; 9(9):e322997140. Disponível em: <https://www.rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/7140>. DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i9.7140>.
3. Grossi ACOL, Bulle Filho A, Khouri BF, Pinto GR, Campiolo EL. Revisão narrativa de literatura sobre a COVID-19 em pediatria: fatores de mau prognóstico. Resid Pediat [periódico Internet]. 2020 [acesso em 2020 Set 20]; 10(2):358. Disponível em: <https://cdn.publisher.gn1.link/residenciapediatrica.com.br/pdf/rp200820a02.pdf>. DOI: 10.25060/residpediatr-2020.
4. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT). COVID-19: orientações da SBPT sobre o tratamento de crianças. [Internet]. 2020 [acesso em 2020 Set 20]. Disponível em: https://sbpt.org.br/portal/wp-content/uploads/2020/04/pneumopediatria_covid_19.pdf.
5. Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M, Ferrari ME, Pusiol A, Nocerino A, et al. SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review. Euro J Pediat. [periódico Internet]. 2020 [acesso em 2020 Set 20]; 179:1029-46. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7234446/>. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03684-7>
6. Souza TH, Nadal JA, Nogueira RJN, Pereira RM, Brandão MB. Clinical manifestations of children with COVID-19: a systematic review. Pediat Pulmonol [periódico Internet]. 2020 [acesso em 2020 Set 20]; 55:1892-9. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ppul.24885>. DOI: <https://doi.org/10.1002/ppul.24885>
7. Oliveira VS, Oliveira LG, Bastos GS, Dias LA, Pinto RM, Souza CS. Fatores determinantes de evolução grave e crítica da COVID-19 em crianças: revisão sistemática e metanálise. Resid Pediat [periódico Internet]. 2020 [acesso em 2020 Set 21]. Disponível em: <https://cdn.publisher.gn1.link/residenciapediatrica.com.br/pdf/pprint405.pdf>.
8. Zhang L, Peres TG, Silva MVF, Camargos P. What we know so far about Coronavirus Disease 2019 in children: a meta-analysis of 551 laboratory-confirmed cases. Pediat Pulmonol [periódico Internet]. 2020 [acesso em 2020 Set 20]; 55:2115-27. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/>

9. Carlotti APCP, Carvalho WB, Johnston CRIS, Delgado AF. Protocolo COVID-19 de diagnóstico e manejo para pacientes pediátricos. Clinics [periódico Internet]. 2020 [acesso em 2020 Set 28]; 75:e1894. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1807-59322020000100407&lng=en. DOI: 10.6061/clinics/2020/e1894.

10. Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS); Folha informativa COVID-19; Escritório da OPAS e da OMS no Brasil [Internet]. 2020 [acesso em 2020 Set 26]. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19>.

11. American Academy of Pediatrics and the Children's Hospital Association. Children and COVID-19: state data report. Summary of publicly reported data from 49 states, NYC, DC, PR, and GU Version: 9/10/20 [Internet] Disponível em: <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and-covid-19-state-level-data-report/>. [Acesso em 2020 Set 20].

12. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 Coronavirus Disease in China. Pediat [periódico Internet]. 2020 [acesso em 20 Set 2020]; 145(6)pii:e20200702. Disponível em: <https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/early/2020/03/16/peds.2020-0702.full.pdf>. DOI: 10.1542/peds.2020-0702.

13. World Health Organization - WHO 2020. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. Scientific brief [Internet]. 2020 May 15 [acesso em 2020 Set 21]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>.

14. Coughlin CG, Sandel M, Stewart AM. Homelessness, children, and COVID-19: a looming crisis. Pediat. 146(2):e20201408. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-1408>.

15. Pan American Health Organization - PAHO. Combate à pandemia de COVID-19 reunião de alto nível dos ministros da saúde. Documento 5, rev.1 [Internet] 2020 Abr 15 [acesso em 2020 Set 21]. Disponível em: <https://iris.paho.org/>

handle/10665.2/52067.

16. Weffort VRS, Rodrigues BR, Prado EO, Calapodopulos NVI, Silva KCBK, Cuna-
li VCA. Transmissão vertical da COVID-19: uma revisão integrativa. *Res Pediat*
[periódico Internet]. 2020 [Acesso em 2020 Set 20]; Ahead of Print, 10(2):343.
Disponível em: <https://cdn.publisher.gn1.link/residenciapediatrica.com.br/pdf/pprint343.pdf>. DOI: 10.25060/residpediatr-2020.v10n2-343.

17. Procianoy RS, Silveira RC, Manzoni P, Sant'Anna G. Neonatal COVID-19: little
evidence and the need for more information. *J Pediat* [periódico Internet]. 2020
[acesso em 2020 Set 2020]; 96:269-72. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021755720301431?via%3Dihub>. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2020.04.002>.

18. Duran P, Berman S, Niermeyer S, Jaenisch T, Forster T, Ponce de Leon RG
et al. COVID-19 and newborn health: systematic review. *Rev Panam Salud Pu-
blica* [periódico Internet]. 2020 [acesso em 2020 Set 20]; 44:e54. Disponível
em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52039>. DOI: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.54>

19. Safadi MA. The intriguing features of COVID-19 in children and its impact
on the pandemic. *J Pediatr (RioJ)* [Internet]. 2020[Acesso em 20 set 2020];
96:265-8. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52039>. DOI: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.54>

20. Oviedo N, Carvalho G. COVID-19 em Pediatria: o muito que ainda não se
sabe! *GM* [Internet]. 2020 Jun 29 [acesso em 2020 Set 21]; 7(2). Disponível em:
<https://www.gazetamedica.pt/index.php/gazeta/article/view/354>.

21. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP); Departamento Científico de Imuno-
logia Clínica. A COVID-19 em pacientes pediátricos com erros inatos da imuni-
dade posicionamento conjunto. Documento Científico [Internet]. 2020 [acesso
em 2020 Set 21]. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22427c-imunologia-NAleria_-_COVID-19_em_PacPedi_c_erros_inatos_na_Imunidade.pdf.

22. Carvalho JC, Coutinho IA, Nunes I, Moura AL, Regateiro FS. Asma e CO-

VID-19: atualização. Rev Port Imunoalergol [periódico Internet]. 2020 [acesso em 2020 Set 20]; 28(2):97-109. Disponível em: <http://www.scielo.mec.pt/pdf/imu/v28n2/v28n2a03.pdf>.

23. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP); Departamento Científico de Endocrinologia. Síndrome de Cushing e COVID-19 em pediatria. Documento Científico [Internet]. 2020 [acesso em 2020 Set 28]. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22478c-NA_-_Sindrome_de_Cushing_e_COVID-19_em_Pediatria.pdf.

24. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP); Departamento Científico de Cardiologia. A criança com cardiopatia nos tempos de COVID-19: posicionamento oficial conjunto. Documento Científico [Internet]. 2020 [acesso em 2020 Set 21]. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22421b-Nota_Alerta_-_Crianca_Cardiopatia_nos_tempos_COVID-19.pdf.

25. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP); Departamento Científico de Endocrinologia. Diabetes mellitus e COVID-19 em pediatria. Documento Científico [Internet]. 2020 [acesso em 2020 Set 21]. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22440b-NA_-_Diabetes_Mellitus_e_COVID-19_em_Pediatria.pdf.

26. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP); Departamento Científico de Endocrinologia. Obesidade em crianças e adolescentes e COVID-19. Documento Científico [Internet]. 2020 [Acesso em 2020 Set 21]. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22443c-NA_-_Obesid_em_Crianc_Adolesc_e_COVID-19_.pdf.

27. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP); Departamento Científico de Endocrinologia. Insuficiência adrenal e COVID-19. Documento Científico [Internet]. 2020 [acesso em 2020 Set 21]. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22442c-NA_-_Insuficiencia_Adrenal_e_COVID-19_.pdf.

28. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP); Departamento Científico de Endocrinologia. Distúrbios da tireoide em crianças e adolescentes e a COVID-19. Documento Científico [Internet]. 2020 [acesso em 2020 Set 21]. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22444c-NA_-_Disturb_tireoi-de_em_CrianAdoles_e_a_COVID-19_.pdf.

29. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP); Departamento Científico de Neurologia. COVID-19 e transtorno do espectro autista. Documento Científico [Internet]. 2020 [acesso em 2020 Set 21]. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22455c-NA_-_COVID-19_e_Transtorno_do_Espectro_Autista__1_.pdf.
30. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP); Departamento Científico de Genética. COVID-19 e Síndrome de Down (Atualizada). Documento Científico [Internet]. 2020 [acesso em 2020 Set 21]. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22629e-NA_-_COVID-19_e_Sindrome_de_Down.pdf.
31. Patel NA. Pediatric COVID-19: systematic review of the literature. *Am J Otolaryngol* [periódico Internet]. 2020 [acesso em 2020 Set 21]; 41(5):102573. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0196070920302672?via%3Dihub>. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102573>
32. Shelmerdine SC, Lovrenski J, Caro-Domínguez P, Toso S. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children: a systematic review of imaging findings *Pediatric Radiology* [periódico Internet]. 2020 [acesso em 2020 Set 20]; 50:1217-30. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00247-020-04726-w>. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00247-020-04726-w>
33. Nunes MDR, Pacheco STA, Costa CIA, Silva JA, Xavier WS, Victória JZ. Exames diagnósticos e manifestações clínicas da COVID-19 em crianças: revisão integrativa. *Texto Contexto Enferm* [periódico Internet]. 2020 [acesso em 2020 Set 20]; 29: e20200156. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-07072020000100205&lng=en. DOI: <https://doi.org/10.1590/1980-265X-TCE-2020-0156>
34. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP); Departamento Científico de Pneumologia. COVID-19 em crianças: envolvimento respiratório. Documento Científico [Internet]. 2020 [acesso em 2020 Set 20]. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22430d-NA_-_COVID-19_em_crianças_-_envolvimento_respiratorio.pdf.
35. Haddad GR, Martin PG, Martin JG. Manifestações cutâneas da COVID-19 na criança: revisão da literatura. *Resid Pediat* [periódico Internet]. 2020 [acesso em 2020 Set 20]. Disponível em: <https://cdn.publisher.gn1.link/residenciapediatrica>.

36. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP); Departamento de Dermatologia. Nota de alerta. Manifestações cutâneas da COVID-19 em crianças. Documento Científico, 2020 [acesso em 2020 Set 21]. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22486c-NA_-_Manifestacoes_cutaneas_da_COVID-19_em_crianças.pdf.

37. UCHIYA EH. Síndrome inflamatória pediátrica multisistêmica (PIMS) e a associação com a SARS-CoV-2. Temas Educ Saúde [periódico Internet]. 2020 [acesso em 2020 Set 20]; 16(1):9-20. Disponível em: <https://periodicos.fclar.unesp.br/tes/article/view/13759>. DOI: <https://doi.org/10.26673/tes.v16i1.13759>

38. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Departamentos Científicos de Infecologia e de Pneumologia. Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e adolescentes provavelmente associada à COVID-19: uma apresentação aguda, grave e potencialmente fatal. Documento Científico [Internet]. 2020 [acesso em 2020 Set 20]. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22532d-NA_Sindr_Inflamat_Multissistemica_associada_COVID19.pdf.

39. Campos LR, Cardoso TM, Martinez JCFF, Almeida RG, Silva RM, Fonseca AR, et al. Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (MIS-C) temporariamente associado ao COVID-19. Resid Pediatr [periódico Internet]. 2020 [acesso em 2020 Set 20]. Disponível em: <http://www.residenciapediatria.com.br/detalhes/514/sindrome%20inflamatoria%20multissistemica%20pediatria%20-mis-c-%20temporariamente%20associada%20ao%20sars-cov-2>. DOI: 10.25060/residpediatr-2020.v10n2-348.

40. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP); Departamento Científico de Adolescência; Departamento Científico de Pediatria do Desenvolvimento e Comportamento. Documento Científico [Internet]. 2020 [acesso em 2020 Set 28]. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22543e-NA_-_O_uso_mascaras_faciais_em_COVID19_por_crc_e_adl__1_.pdf

41. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP); Departamento Científico de Aleitamento Materno. Nota de alerta. Aleitamento materno em tempos de COVID-19 - recomendações na maternidade e após a alta. Documento Científico [Internet]. 2020 [acesso em 2020 Set 21]. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/>

fileadmin/user_upload/22467f-NA_-_AleitMat_tempos_COVID-19-_na_matern_e_apos_alta.pdf.

42. Organização Pan-Americana da Saúde - OPAS. Imunização ao longo do ciclo de vida no nível da atenção primária no contexto da pandemia da COVID-19. Versão 1, 21 de maio de 2020 [acesso em 2020 Set 26]. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52475>.

43. Organização Mundial da Saúde - OMS. Perguntas frequentes sobre as vacinas candidatas contra a COVID-19 e os mecanismos de acesso. Versão 10 de dezembro de 2020 [acesso em 2020 Dez 12]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>

10. Impacto da COVID-19 na Saúde Mental

Autores: Maria Vilela Pinto Nakasu, Jorge Tostes, Cecilia Rezende Fernandes, Jade Diniz Sakai



Maria Vilela Pinto Nakasu

Docente da Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIT). Psicóloga e Psicanalista. Doutora em Filosofia e Metodologia das Ciências pela UFscar; Pós-doutorado em Psicologia Social pela USP-SP.



Jorge Gelvane Tostes

Docente da Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIT). Médico/psiquiatra. Mestre em farmacologia.



Cecília Rezende Fernandes

Graduanda do 4º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIT). Coordenadora do Projeto de Extensão do Minuto NAP.



Jade Diniz Sakai

Graduanda do 3º ano da Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIT).

Uma nova doença com prognóstico incerto, uma dificuldade crescente de recursos médicos e terapêuticos, associado a uma crise financeira e um momento de instabilidade política; este é o panorama do mundo durante pandemia de SARS-Cov-2. Apesar dos avanços nas tecnologias de saúde e dos esforços internacionais de vigilância epidemiológica para novas doenças, um surto catastrófico de proporções mundiais sempre permaneceu uma possibilidade ignorada ao longo da História¹. Ainda que cenários desastrosos ofereçam pródromos que permitam a previsão e planejamento das organizações públicas para ações de assistência à população, a participação de especialistas em saúde mental em projetos de enfrentamento dos impactos negativos oriundos de um surto de pandemia permanece ainda limitada². No caso da COVID-19, a emergência em saúde pública afetou a saúde globalmente em termos de qualidade de vida e saúde mental das pessoas. Huremović alerta para os efeitos psicológicos de uma pandemia. De acordo com o pesquisador, assim como a doença física tem seus patógenos e se dissemina por meio de vetores ou outros modos de transmissão, as pessoas também podem propagar formas mentais de enfrentamento. Tais formas são refletidas em comentários, comportamentos e respostas emocionais compartilhadas não só pessoalmente, como também pela internet. Veículos de mídia

e comunicação são alimentados por desinformação e incerteza. Dessa forma, ameaçam dominar os recursos de enfrentamento da população, e gerar pânico individual ou até mesmo coletivo³.

Estudos demonstraram que as redes sociais podem levar à sobrecarga de rumores e informações falsas^{4,5}. Logo no início da crise do Coronavírus, a Organização Mundial de Saúde (OMS) emitiu uma nota sustentando a importância de se identificar os fatores que estavam alimentando as sensações de medo, ansiedade e estigma na população. De acordo com a publicação, um dos mais importantes fatores era a disseminação de boatos, especialmente por meio das mídias sociais⁶. Além do estresse inerente à nova doença, a população mundial foi exposta a um diferente estilo de vida, caracterizado pela restrição da liberdade individual e coletiva. O isolamento é uma estratégia que separa as pessoas doentes que têm uma doença transmissível daquelas que estão saudáveis. A quarentena, por outro lado, separa aqueles que ainda estão saudáveis, mas possivelmente expostos a um agente infeccioso, daqueles que estão saudáveis e não foram expostos³.

As técnicas de prevenção da disseminação de doenças são antigas e foram introduzidas na sociedade durante a epidemia de Peste Negra. Em

1377, a cidade-estado Ragusa, atual Dubrovnik, ordenou que todas as embarcações deveriam passar trinta dias em uma ilha próxima, Lokrum, antes de aportar na cidade. O método foi adotado por outras capitais costeiras da época, como Veneza, e o período foi estendido para quarenta dias, dando origem a quarentena⁷. As diretrizes de confinamento (isolamento domiciliar, quarentena e distanciamento social) impactam a saúde mental, gerando emoções negativas e respostas adversas, entre as quais se destaca a depressão, a irritabilidade, a insônia, o medo, raiva, frustração e tédio⁸. O estudo de Johal (2009) demonstrou que as pessoas afetadas pela quarentena, independentemente de seu estado de saúde, tendem a relatar sofrimento devido ao medo e à percepção de risco de contraírem a doença⁹. Hawryluck et al. (2004) observaram que, mesmo três anos após um período de isolamento, ainda havia um risco maior para o uso abusivo de álcool, sintomas de transtorno de estresse pós-traumático e depressão¹⁰. Segundo Cassel (1974), pessoas que estão em situação de isolamento social são mais suscetíveis a problemas de saúde relacionados ao estresse¹¹. O isolamento social profilático poderia representar então importante risco à saúde mental¹². As limitações de espaço e movimentação, associadas a necessidade de precauções de contato, podem prejudicar a capacidade dos pacientes de se orientarem no tempo¹³. Em recente publicação, o National Center for Immunization and Respiratory Diseases (EUA) demonstrou que durante um surto de doença infecciosa, o estresse poderia desencadear medo e preocupação relacionado à própria saúde e com a saúde de entes queridos, além de distúrbios de sono, padrões alimentares disfuncionais, dificuldades de concentração, piora dos problemas crônicos de saúde e maior uso de álcool, tabaco ou outras drogas¹⁴. Observa-se efeitos patológicos do estresse crônico sobre o sistema imunológico e endócrino, bem como sobre a ansiedade e depressão e sistema cardiovascular.

A resposta ao estresse resulta em uma cascata de reações neuroendócrinas e neuronais que ativam o sistema nervoso autônomo simpático e o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA). Assim, quando um estressor ativa o sistema neuroendócrino, catecolaminas e glicocorticóides são liberados, induzindo respostas fisiológicas e alterações no sentido de adaptação à situação estressora. Em condições normais, o cortisol liberado, por meio do mecanismo de feedback negativo, autorregula-se emitindo sinais para que o sistema nervoso central iniba a liberação de hormônios pela adrenal.

Contudo, na situação do estresse crônico há uma perturbação fisiológica deste mecanismo, distanciando-se do estado natural ou fisiológico, tornando-se

patológico. É possível observar que seu efeito poderia levar à prejuízos do feedback negativo do eixo HHA, à depressão do sistema imune, comprometendo as funções leucocitárias, em especial a dos linfócitos T e à diminuição da sensibilidade dos adipócitos à ação da insulina¹⁵⁻¹⁷. O estresse pode, do mesmo modo, ser intensificado pela dificuldade de comunicação e acesso a informações de qualidade. Segundo Mowbray (2020)¹⁸, o medo do desconhecido eleva o nível de ansiedade, tanto em pessoas saudáveis quanto naquelas com problemas de saúde mental pré-existent. Ressalta-se ainda que em idosos e, mesmo em indivíduos de outras faixas etárias com comorbidades de base, como doença cardiovascular, hipertensão, diabetes, doença pulmonar crônica e imunossupressão, apresentam alto risco de evoluírem com agravamento e são indivíduos que podem responder de maneira mais intensa ao estresse em uma crise^{14,19}. Outros fatores estressores como a incerteza da duração do confinamento, a dificuldade de acesso a suplementos, assistência médica e tratamentos efetivos, perdas financeiras e impossibilidade de encontrar pessoas, atuam agravando o sofrimento psíquico.⁸ Em condições de isolamento social, a solidão é um fator de risco para uma série de problemas de saúde mental e física, incluindo sintomatologia depressiva, como observaram Cacioppo et al²⁰⁻²². Os efeitos da solidão sobre a

atenção, cognição e comportamentos sociais também são negativos, prejudicando o desempenho cognitivo e contribuindo para seu declínio²³. Além de aspectos já discutidos, os quais podem envolver a COVID-19 e possíveis desfechos psiquiátricos, Raony et al. (2020) discutiram em um artigo recente o potencial neuroinvasivo e neuropatológico do SARS-CoV-2 em relação a mudanças no cérebro e no comportamento do hospedeiro, levantando a hipótese de que a infecção por SARS-CoV-2 poderia promover alterações neuroinflamatórias e neuroendócrinas que, por sua vez, podem representar também o surgimento de transtornos mentais consequentes a lesões provocadas pelo vírus²⁴. Alguns grupos se mostram mais vulneráveis que outros aos efeitos psicossociais da pandemia. Em particular, aqueles que adoecem, possuem risco aumentado para o estresse mental. No caso da COVID-19 destacam-se os idosos, pacientes com comprometimento da função imune e pessoas em condições de isolamento ou hospitalização por longos períodos. Pacientes com doenças psiquiátricas, comorbidades clínicas e problemas de abuso de substâncias têm maior risco de exacerbação da doença de base e descompensação dos transtornos mentais⁸. Os profissionais de saúde constituem uma população mais exposta à sobrecarga mental. Estudo de Kang et al (2020) ²⁵ demonstrou que os médicos que enfrentaram

o surto em Wuhan lidaram com alto risco de infecção e proteção inadequada contra contaminação, excesso de trabalho, frustração, discriminação, isolamento, pacientes com emoções negativas, falta de contato com suas famílias e exaustão. Esses problemas de saúde mental não apenas afetam a atenção, a compreensão e a capacidade de tomada de decisão dos profissionais da área médica, o que pode dificultar a luta contra o COVID-19, mas também podem ter um efeito duradouro em seu bem-estar geral.

O impacto na saúde mental dos profissionais que prestam atendimento às vítimas de desastres já foi descrito anteriormente. Em 2003, durante o surto de SARS-CoV em Cingapura, 27% dos profissionais de saúde relataram sintomas psiquiátricos²⁶. Da mesma forma, durante os surtos de Ebola em Serra Leoa em 2014 e na República Democrática do Congo em 2018, a equipe médica relatou altos níveis de ansiedade e o impacto do estigma entre aqueles que estavam em contato direto com pacientes infectados²⁷. Profissionais da saúde podem temer não só o próprio contágio, como também enfrentam a preocupação de disseminarem a doença e comprometer a saúde de familiares e colegas de trabalho. Enquanto encontram-se em situação de ajudar e cuidar de outras pessoas, são expostos à própria doença e ainda, a um intenso estresse emocional.

Para lidar com as implicações na saúde mental em decorrência da pandemia do novo coronavírus, intervenções psicológicas voltadas à população geral e aos profissionais da saúde desempenham um papel central²⁸. Estudo de Cheng e Zhang (2020), realizado durante a epidemia de COVID-19 no Hospital Leishenshan em Wuhan, China, demonstrou a eficácia de um esquema de apoio à saúde mental para equipes médicas que atendem situações emergentes em grande escala. O esquema de apoio oferecido à 156 membros, integra intervenções in locu e online de abordagem psicossocial que inclui medição diária de humor, atividade diária grupal com temas baseados nos desafios da equipe, grupos Balint e equipes de suporte pós-trabalho. Os dados refletiram perspectiva geral positiva da equipe com Índice de Humor Diário entre 7 e 9 de 10 por quase 6 semanas, e concluiu que o Programa é adequado para suportar alta carga de trabalho contínuo nas equipes médicas, podendo ser aplicado em outras equipes médicas que lidam com situações emergentes²⁹. Orientações para práticas alinhadas às demandas do atual contexto tem sido divulgadas por autoridades sanitárias, organizações de saúde e cientistas em diferentes países^{30,31}. Pensando em soluções abrangentes para lidar com a falta de acesso a serviços psiquiátricos, têm-se estratégias de inteligência artificial, telepsiquiatria e uma gama de novas tecnologias, como ferramentas e serviços virtuais de atendimento de

saúde mental³². Propostas de intervenções psicológicas e psicoeducativas voltadas à população geral para alívio das emoções negativas incluem cartilhas, materiais informativos, canais de escuta psicológica em plataformas online 24 horas por dia, atendimentos psicológico através de entrevistas estruturadas ou, se comprovadamente necessários, atendimentos presenciais³³. Dentre as temáticas que vem sendo abordadas por profissionais da saúde mental junto à população geral, destacam-se informações sobre reações esperadas no contexto de pandemia, como sintomas de ansiedade e estresse, além de emoções negativas, entre as quais a tristeza, medo, solidão e raiva. Estratégias para promoção de bem-estar psicológico, como medidas para organização da rotina de atividades diárias sob condições seguras, cuidado com o sono, prática de atividades físicas e fortalecimento das conexões com a rede de apoio social têm sido, do mesmo modo, amplamente reforçadas pelos profissionais³⁴. A restrição a deslocamentos e a necessidade de realização de serviços psicológicos mediante uso de tecnologia da informação e da comunicação compõe um quadro desafiador para o trabalho dos profissionais de saúde mental na pandemia de COVID-19 no Brasil. Dificuldades de acesso à internet e dificuldades relacionadas ao uso de smartphones e computadores limitam a parcela da população que se beneficia de apoio psicológico; neste contexto os idosos, faixa etária com maior número

de complicações e óbitos decorrentes da COVID-19, têm sido amplamente afetados³⁵. No entanto, embora ações voltadas à promoção da saúde mental estejam sendo oferecidas globalmente, é consensual entre pesquisadores e profissionais a necessidade de se aprimorar os dispositivos de apoio e tratamento. O estudo de Xiang et al (2020)³⁶ alerta para a necessidade urgente de avanço dos cuidados de saúde mental devido a pandemia de Coronavírus, incluindo objetivos de avaliação de saúde mental, apoio, tratamento e serviços com base em experiências de pandemias anteriores.

Finalmente, as ações de profissionais de saúde mental durante a pandemia de COVID-19 podem contribuir para o aprimoramento de políticas públicas destinadas à situações emergenciais e de crise.

10.1 Referências

1. WHO: R&D blueprint, list of blueprint priority diseases. Disponível em: [https:// www.who.int/blueprint/priority-diseases/en/](https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/en/). Acesso em Set 2020.
2. Emerging pandemic threats, USAID. <https://www.usaid.gov/news-information/fact-sheets/emerging-pandemic-threats-program>. Acesso em Set 2020.
3. Huremović D. Psychiatry of Pandemics: A Mental Health Response to

Infection Outbreak. 1 ed. New York, Springer; 2019. Doi: 10.10 07/978-3-030-15346-5

4. Bontcheva K, Gorrell G, Wessels B. Social Media and Information Overload: Survey Results. 2013. Disponível em: <https://ui.adsabs.harvard.edu/abs/2013arXiv1306.0813B>. Acesso em: Set 2020.

5. Florian R, Brönnimann G. Focal Report 8: Risk Analysis Using the Internet for Public Risk Communication. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/256126259>. Acesso em: Set 2020.

6. WHO. COVID 2019 PHEIC Global research and innovation forum: towards a research roadmap. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/detail/12-02-2020-world-experts-and-funders-set-priorities-for-covid-19-research>. Acesso em: Set 2020.

7. Sehdev PS. The origin of quarantine. Clin Infect Dis. 2002;35(9):1071-2. <https://doi.org/10.1086/344062>.

8. Pfefferbaum B, North CS. Mental Health and the Covid-19 Pandemic. N Engl J Med 2020; 383:510-512. doi: 10.1056/NEJMp2008017

9. Johal SS. Psychosocial impacts of quarantine during disease out- breaks and interventions that may help to relieve strain. N Z Med J. 2009;122(1296):47-52.

10. Hawryluck L, Gold WL, Robinson S, Pogorski S, Galea S, Styra R. SARS Control and Psychological Effects of Quarantine, Toronto, Canada. Emerging Infectious Diseases. 2004 jul; 10 (7): 1206 - 1212. Disponível em: <https://doi.org/110.3201/eid1007.030703>.

11. Cassel J. Psychosocial Processes and “Stress”: Theoretical Formulation. International Journal of Health Services. 1974 jun; 4 (3): 471 - 482. Disponível em: <https://doi.org/10.2190/WF7X-Y1LO-BFKH-9QU2>.

12. Afonso P. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Mental Health. Acta Médica Portuguesa. 2020 abr; 33 (5): 356 - 357. Disponível em: <https://doi.org/10.20344/amp.13877.anxiety.html>.

13. Sokolova A, et al. Resident poster at Nassau University Medical Center; 2015.
14. Division of Viral Diseases - National Centers for Disease Control and Prevention (NCIRD). Stress and Coping; 2020, 1 jun. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019ncov/daily-life-coping/managing-stress-and-anxiety.html>
15. Prenderville JA, Kennedy PJ, Dinan TG, Cryan JF. Adding fuel to the fire: the impact of stress on the ageing brain. *Trends in Neurosciences*. 2015 jan; 38 (1): 13 - 25. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2014.11.001>.
Fonseca NC, Gonçalves JC, Araujo GS. Influência do Estresse Sobre o Sistema Imunológico [Curso de Biomedicina]; 2015. Disponível em: <http://nippromove.hospedagemdesites.ws/anaissimposio=arquivosup=documentos=artigos=844c84423cfc7e05d2720770d2ee271:pdf>
16. Ferrannini E. Insulin resistance versus insulin deficiency in non-insulin-dependent diabetes mellitus: problems and prospects. *Endocrine Reviews*. 1998 ago; 19 (4): 477 - 490. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/edrv.19.4.0336>.
17. Mowbray, H. In Beijing, coronavirus 2019-nCoV has created a siege mentality. *British Medical Journal*. 2020; 368.
18. Organização Pan-Americana de Saúde - Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS). Folha informativa COVID-19 - Escritório da OPAS e da OMS no Brasil; 2020 set. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19>.
19. Cacioppo JT, Cacioppo S. Social Relationships and Health: The Toxic Effects of Perceived Social Isolation. *Social and Personality Psychology Compass*. 2014 fev; 8 (2): 58 - 72. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/spc3.12087>.
20. Cacioppo JT, Hawkley LC, Ernst JM, Burleson M, Berntson GG, Nouriani B, et al. Loneliness within a nomological net: An evolutionary perspective. *Journal of Research in Personality*. 2006 dez; 40 (6): 1054 - 1085. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jrp.2005.11.007>.
21. Cacioppo JT, Hawkley LC, Thisted RA. Perceived social isolation makes me sad: 5-year cross-lagged analyses of loneliness and depressive symptomatology

in the Chicago Health, Aging, and Social Relations Study. *Psychology and Aging*. 2010 jun; 25 (2): 453 – 463. Disponível em: <https://doi.org/10.1037/a0017216>.

22. Booth R. Loneliness as a component of psychiatric disorders. *Medscape General Medicine*. 2000; 2 (2): 1 – 7. Disponível em: <https://www.medscape.com/viewarticle/430545>.

23. Raony Í, de Figueiredo CS, Pandolfo P, Giestal-de-Araujo E, Bomfim PO, Savino W. Psycho-Neuroendocrine-Immune Interactions in COVID-19: Potential Impacts on Mental Health. *Frontiers in Immunology*. 2020 mai.; 11: 1170 Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01170>.

24. Kang L, Li Y, Hu S, Chen M, Yang C, Yang B. The mental health of medical workers in Wuhan, China dealing with the 2019 novel coronavirus. *The Lancet Psychiatry*. 2020; 7 (14).

25. Lee SM, Kang WS, Cho AR, Kim T, Park JK. Psychological impact of the 2015 MERS outbreak on hospital workers and quarantined hemodialysis patients. *Comprehensive Psychiatry*. 2018; 87, 123-127. [doi:10.1016/j.comppsy.2018.10.003](https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2018.10.003)

26. Park, JS, Lee EH, Park NR, Choi YH. Mental health of nurses working at a government-designated hospital during a MERS-CoV outbreak: A cross-sectional study. *Archives of Psychiatric Nursing*. 2018; 32, 2-6. [doi: 10.1016/j.apnu.2017.09.006](https://doi.org/10.1016/j.apnu.2017.09.006)

27. Bao Y, Sun Y, Meng S, Shi J, Lu L. 2019-nCoV epidemic: address mental health care to empower society. *The Lancet*. 2020; 395(10224), 37-38. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30309-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30309-3)

28. Cheng W, Zhang F. A psychological health support scheme for medical teams in COVID-19 outbreak and its effectiveness. *Gen Psychiatr*. 2020; 33 (5): 100288. [http://dx.doi: 10.1136/gpsych-2020-100288](http://dx.doi.org/10.1136/gpsych-2020-100288)

29. American Psychological Association. Pandemics. 2020. Disponível em: <https://www.apa.org/practice/programs/dmhi/research-information/pandemics>. Acesso em Set 2020.

30. Jung SJ, Jun JY. Mental health and psychological intervention amid COVID-19 Outbreak: perspectives from South Korea. *Yonsei Medical Journal*. 2020. 61(4), 271-272. <http://dx.doi.org/10.3349/ymj.2020.61.4.271>
31. Cosic K, Popovi S, Šarlija M, Kesedž I. Impact of human disasters and covid-19 pandemic on mental health: Potential of digital Psychiatry. *Psychiatria Danubina*, 2020; 32 (1) 25-31. <https://doi.org/10.24869/psyd.2020.25>
32. Duan L, Zhu G. Psychological interventions for people affected by the COVID-19 epidemic. *The Lancet Psychiatry*. 2020. 7(4), 300-302. [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30073-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30073-0)
33. Shimidt B, et al. Saúde mental e intervenções psicológicas diante da pandemia do novo coronavírus (COVID-19). *Estud. psicol. (Campinas)*. 2020. 37 : 200063.
34. Ornell F, Schuch JB, Sordi AO, Kessler FHP. “Pandemic fear” and COVID-19: mental health burden and strategies. *Brazilian Journal of Psychiatry*. 2020. Disponível em: <https://www.rbpppsychiatry.org.br/details/943/en-US/-pandemic-fear--and-covid-19--mental-health-burden-and-strategies>. Acesso em Set 2020.
35. Xiang YT, Yang Y, Li W, Zhang L, Zhang Q, Cheung T et al.: Timely mental health care for the 2019 novel corona- virus outbreak is urgently needed. *Lancet Psychiat* 2020; 7:228-9

11. Cuidados Paliativos e COVID-19 – O que Sabemos com 1 Ano de Pandemia

Autores: Maria das Graças Mota Cruz de Assis Figueiredo, Maria Julia Kovács, Monica Martins Trovo, Letícia Andrade



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 FMIIt – Itajubá, MG. Autora de artigos e capítulos em livros de Psicooncologia, Bioética, Luto e Cuidados Paliativos. Prêmio Marco Tullio de Assis Figueiredo pela SOTAMIG, 2015. Membro da Comissão de Educação em CP da ANCP, 2017. Membro do Capítulo Elizabeth Kübler-Ross Brasil, 2018. Membro do Comitê de Ligas Acadêmicas de Cuidados Paliativos da ANCP, 2020.



Maria Júlia Kovács

Professora Livre Docente do Instituto de Psicologia da USP.



Monica Martins Trovo

Filiação: professora associada da Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein. Enfermeira, especialista em cuidados paliativos. Mestre em Enfermagem e Doutora em ciências pela Escola de Enfermagem da USP. Atualmente é professora associada da Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein e da Universidade Cruzeiro do Sul, docente em cursos de graduação e pós-graduação na área de saúde, ministra aulas e palestras sobre cuidados paliativos e comunicação interpessoal. Sócia fundadora da Palliative Consultoria e Educação em Cuidados Paliativos.



Letícia Andrade

Assistente Social da Divisão de Serviço Social do Instituto Central do HC-FMUSP, Núcleo de Assistência Domiciliar Interdisciplinar – NADI-HC/FMUSP. Especialista em Serviço Social Médico pelo HC-FMUSP. Mestre, doutora e pós-doutora em Serviço Social pela PUC-SP. Coordenadora da Comissão de Treinamento e Ensino em Serviço Social do HC-FMUSP.

11.1 Introdução

Estamos na presença de uma das grandes crises humanitárias que afetaram o mundo. Segundo a OMS, essas crises são “eventos de grandes proporções que afetam populações ou toda a sociedade, causando consequências difíceis e angustiantes como a perda maciça de vidas, interrupção dos meios de subsistência, colapso da sociedade, deslocamento forçado e ainda graves impactos políticos, econômicos com efeitos sociais, psicológicos e espirituais.” Portanto, palco e cenário para a prática dos Cuidados Paliativos (CP)¹. Respostas humanitárias que não incluam CP são clinicamente deficientes e eticamente indefensáveis.

A presença dos CP no apoio aos doentes e aos seus familiares desde o início da pandemia não tem se manifestado como novos conhecimentos ou novas técnicas (como ocorreu em muitas das áreas da saúde), mas sim como um incremento de cuidados e de acolhimento aos que sofrem as suas consequências. Isto se aplica ao sofrimento físico, ao emocional, social e espiritual durante a doença e no luto por aqueles que morreram, como é a sua missão.

Embora os CP devam ser praticados sempre por uma equipe de vários profissionais da saúde que exercem os seus saberes individuais num contexto de ações conjuntas e complementares, para efeito didático nesse capítulo serão apresentadas as ações da Medicina, da Enfermagem da Psicologia e do Serviço Social em separado.

11.2 As Ações da Medicina

O contexto da pandemia contingencia a oferta dos CP a uma situação atípica: isolamento do doente, ausência da família, contato limitado e evolução rápida, o que muitas vezes não permite sequer ações de conforto.

Um dos desafios dos CP tem sido a busca incansável por uma triagem rápida dos doentes, tendo-se em vista a escassez de recursos em muitas áreas do país. Há procedimentos francamente inadequados a pacientes idosos, ou com doen-

ças de base em estágio avançado, e estes são os doentes-alvo dos CP exclusivos e imediatos².

Guias de cuidados, incluindo os paliativos, categorizado o doente de forma ética na ocorrência de catástrofes, encontram-se disponíveis para consulta e montagem de protocolos^{1,3}.

Outro dos desafios que a pandemia trouxe diz respeito à comunicação de más notícias, especialmente com o familiar. Até bem pouco tempo a prática de comunicar notícias graves para a família por telefone era prática que feria a ética. A partir do início da pandemia, não só falar com a família como acompanhar o doente fora do hospital por telefone ou qualquer outro meio que permita contato online, está regulamentado pelo CFM (Resolução do Conselho Federal de Medicina nº 2.227/18)⁴. É expectativa de toda a classe médica que este seja um avanço que vá se consolidar como uma das práticas regulamentadas da medicina.

Aqui cabe atentar também para os profissionais na linha de frente do combate à pandemia, vítimas de estresse intenso e de morte nas UTIs onde trabalhavam. Há um estudo brasileiro ainda não publicado e que atingiu milhares de profissionais de saúde, a grande maioria no cuidado diário a pacientes infectados, e que

mostrou que 83% deles sofre de burnout. Desses, e na linha de frente, 79% são médicos.

A grande lição que nos fica até agora é que os CP precisam se adaptar melhor a um estilo emergencial de funcionamento, independente de recursos mais ou menos precários no país em questão². Afinal, é a primeira vez que os CP enfrentam um desastre de proporção global, como a pandemia pelo COVID-19.

11.3 As Ações da Psicologia

Elizabeth Kübler-Ross e Cicely Saunders retomam a importância de acompanhar o processo de adoecimento de pacientes, aliviando sintomas incapacitantes na esfera psicossocial e espiritual até o final da vida, cuidando da dor total, com ênfase na qualidade de vida⁵. As necessidades de pacientes gravemente enfermos incluem: alívio de sintomas; controle sobre a vida; não ter seu sofrimento prolongado; estreitar laços familiares com pessoas significativas. A pandemia do COVID-19 trouxe grandes alterações no processo de morrer, com influência nesses aspectos, necessitando de cuidados compartilhados com programas de cuidados paliativos⁶.

A facilitação do luto antecipatório é muito importante para elaboração das perdas de doenças que ameaçam a vida provocam em pacientes e familiares⁷. O luto antecipatório não é reconhecido, porque é associado com o desejo de morrer. É fundamental informar e esclarecer a necessidade de expressar sentimentos, lidar com as perdas e buscar a readaptação à vida com a doença. A pandemia do COVID-19, pela necessidade de isolamento, dificulta o contato do paciente com seus familiares e por essa razão precisam ser facilitados os encontros com familiares parentados ou pela forma virtual para ajudar na elaboração das perdas promovidas pela doença. O psicólogo pode ajudar a mediar esses encontros presenciais e virtuais.

O sofrimento existencial pode estar presente em pacientes com doença avançada e precisa ser avaliado pelos profissionais paliativistas. Sofrimentos psicológicos e existenciais podem estar mesclados e os sintomas incluem: ansiedade, depressão, pânico, medo, tristeza, desanimo, sensação de desmoralização, humilhação, dependência, falta de vontade de viver, desesperança, esgotamento emocional, sofrimento do luto antecipatório, angústia pela percepção da morte⁸. Os cuidados aos pacientes com COVID-19 demandam ações intensivas, que podem dificultar os cuidados a aos sofrimentos psicossociais, exis-

tenciais e espirituais, que não têm espaço para serem cuidados. É fundamental que possam ser avaliados e reconhecidos para que possam ser acolhidos. É preciso considerar que pacientes que já têm comorbidades não deveriam ir para UTIS e sim direcionados para programas de cuidados paliativos nos quais podem receber esses cuidados. São várias dimensões de sofrimento, que tornam o cuidado complexo, incluindo a sedação paliativa, se os sintomas forem refratários. Cuidados ao sofrimento existencial devem fazer parte dos cuidados integrais aos pacientes e familiares em programas de cuidados paliativos em todas as etapas da doença. Cuidados envolvem a dignidade humana, o respeito aos valores da pessoa e a diminuição do sofrimento, enfatizando a beneficência, não maleficência, autonomia e dignidade, preservando os preceitos de um atendimento centrado na pessoa⁹. Acompanhamento psiquiátrico e psicológico são muito importantes no final de vida, cuidando principalmente de sentimentos de desamparo e solidão⁴.

A preparação para a morte é tarefa importante em programas de cuidados paliativos¹⁰, sendo importante facilitar a interiorização e o balanço da vida. O paciente em fase final da doença necessita tranquilidade. A morte por COVID-19 está sendo considerada uma morte com muito so-

sofrimento em virtude da gravidade dos sintomas, por necessitar de tratamentos intensivos e por ter vários aspectos de distanásia pelo intento de preservação da vida a todos os custos, rompendo com essa perspectiva de tranquilidade pelos ruídos e agitação presentes nesse momento. Atualmente se procura uma conciliação entre as medidas intensivas e as que têm como objetivo principal a qualidade de vida e de morte, quando se trata de pacientes com comorbidades que são incompatíveis com a vida. Psicólogos colaboram nessa decisão, apontando a importância da preparação para a morte com dignidade, com a valorização da autonomia e da participação do paciente para fazer valer sua vontade e decisão, principalmente quando houver diretivas antecipadas de vontade^{6,11}.

A comunicação é elemento importante na relação entre paciente, familiares e profissionais e o psicólogo tem função importante nessa mediação, no aprofundamento da escuta e na facilitação da expressão das necessidades, desejos e sentimentos. A comunicação aberta favorece um sentimento de pertença, coesão, familiaridade, promovendo qualidade de vida¹². A pandemia com a necessidade de isolamento dificultou a comunicação entre os vários membros da família que não moram juntos e por ocasião do adoecimento, não foram possíveis os rituais de finalização de vida, despedidas e enterros e velórios. Essa situação provoca sofrimento intenso e a possibilidade de um luto complicado com dificuldades de adaptação a essas situações. É muito importante favorecer o cuidado aos pacientes nos hospitais, aos familiares no domicílio, cuidando do luto antecipatório e do luto pós óbito, no momento ainda de forma virtual e logo que possível de forma presencial, com escuta, acolhimento e com a facilitação e legitimação dos sentimentos, favorecendo formas de ritualização virtual.

11.4 A Dor Social

A denominada dor social, bastante discutida em cuidados paliativos atualmente caracteriza-se por ser uma dor de caráter amplo e, às vezes irrestrito, que acomete os indivíduos em diferentes situações. Na área da Saúde, refere-se à somatória de circunstâncias que envolvem a condição de saúde/doença, seja como causadora, influenciadora ou potencializadora da doença instalada. A condição socioeconômica, condições de moradia, acesso a recursos, serviços e políticas, organização familiar, rede de suporte social influenciam sobremaneira no diagnóstico e tratamento¹³.

Condições sociais que podem indicar sofrimento social: vivência de despro-

teção social – não cobertura de políticas públicas e sem critérios para recebimento de benefícios; moradias inadequadas, insuficientes e/ou insalubres – territórios vulneráveis; situação econômico-financeira inadequada: pobreza, pobreza extrema (miserabilidade) – vulnerabilidade social; condições e famílias inadequadas/insuficientes para o auto cuidado e para o oferecimento de cuidados a terceiros¹⁴; vários membros de uma mesma família dependentes de cuidados seja por idade (crianças pequenas, idosos dependentes), seja por doença ou por condições específicas que revelam vulnerabilidade (dependência química: uso de álcool e drogas); lutos recentes e cuidados de longa duração.

Em um país marcado pela desigualdade social, a DOR SOCIAL é estreitamente relacionada à vulnerabilidade social. Quanto maior a vulnerabilidade social do paciente e grupo familiar, maior a DOR SOCIAL¹³.

Dessa forma, frente à pandemia que acomete o mundo e, nosso país em especial, tivemos o agravamento da questão social, isto é: as condições sociais já difíceis foram impactadas pelas alterações na dinâmica social impostas: precarização do mercado de trabalho, desemprego e perda de renda, isolamento social, dificuldade de acesso aos serviços de saúde, suspensão de atendimentos de roti-

na, aumento do custo de vida etc.

Frente à condição esplanada acima os assistentes sociais estruturaram suas atividades tendo o acolhimento¹⁵ como eixo central de intervenção, sendo este realizado presencialmente nas instituições/serviços em que o atendimento presencial estava autorizado e por telefone nas demais situações. Isso porque era prioritário ouvir o paciente ou familiar frente a tanta perda e alteração vividos pela maioria.

As orientações no que se refere à mudança na solicitação de benefícios¹⁶ já garantidos como direito, a saber: auxílio-doença (antecipação de pagamento), aposentadoria por tempo de contribuição, Benefício de Prestação Continuada, também ocuparam a agenda de muitos assistentes sociais pelas especificidades vigentes na pandemia.

Outras questões foram e estão sendo de muita importância na prática do assistente social, requerendo atualização e proatividade para auxiliar a população na garantia de benefícios¹⁷ criados durante a pandemia: solicitação do Benefício Emergencial, Dispensa prolongada de medicação, Programa Emergencial de Manutenção do Emprego e da Renda, Pausa no financiamento habitacional, Merenda em Casa, Programa Alimenta-

ção Escolar, Programa Tarifa Social de Energia Elétrica (Enel) e Isenção de tarifa. Estes direitos sociais instituídos durante a pandemia mantêm diferenciais regulamentados de maneira diversa entre os municípios brasileiros, por isso não ser possível seu detalhamento aqui.

Importa esclarecer que, apesar da mídia de maneira geral alardear que tais benefícios, antigos ou recentemente implantados, são de fácil acesso por meio de aplicativos baixados no celular, isso não se concretiza no dia a dia, por uma série de razões, sendo uma delas e principal: ter posse de um aparelho celular não significa poder e saber acessá-lo. Há que se pensar nas inúmeras particularidades que garantem seu bom uso: morar em local de fácil acesso a rede, ter crédito (pré-pago) ou conta compatível, aparelho compatível com os atuais programas e ser alfabetizado digitalmente etc.; questões as vezes incompatíveis com a vivência em regiões de alta vulnerabilidade social.

11.5 A Enfermagem em Cuidados Paliativos no Contexto da Pandemia COVID-19

Cuidar é o verbo que sustenta todas as teorias, ações e intervenções de Enfermagem, expressando-se de distintas maneiras. No contexto dos cuidados paliativos configura-se como sinônimo de acompanhamento, oferta de suporte e promoção de conforto frente à vivência de situações que ameaçam a continuidade da vida. É uma especialidade que demanda competências avançadas, envolvendo exímia habilidade técnica, escuta qualificada, empatia, atenção, planejamento, zelo, compaixão e é indispensável para a promoção da dignidade e alívio do sofrimento no âmbito paliativista.

Para tanto, enfoca a avaliação e manejo individual, dinâmico e multidimensional do sofrimento, operacionalizando-se por meio intervenções complexas e interprofissionais, com abordagem farmacológica e não farmacológica. Pressupõem compromisso e compartilhamento de responsabilidades com os demais membros da equipe de saúde, o paciente e seus familiares (entorno significativo), em prol da melhora da qualidade de vida no processo de morrer.

Em contexto hospitalar e de instituições de longa permanência, pela natureza do seu trabalho e pela proximidade de suas ações para com o paciente no

que tange à hidratação, nutrição, medidas para conforto relacionadas à higienização, movimentação e posicionamento, cuidados com a pele e lesões, entre outros, há maior e mais estreito contato da equipe de Enfermagem com o paciente. E este é o cerne da reflexão sobre a relevância da atuação da equipe de Enfermagem em cuidados paliativos no contexto da pandemia por COVID-19.

Mesmo nesta situação de crise abrupta, que requer vigilância redobrada frente ao risco de contaminação numa população frágil, necessidade de isolamento social que pode potencializar a vulnerabilidade física e emocional do paciente, a equipe de Enfermagem mantém a constância do cuidado presente e ininterrupto nas 24 horas. E todas as intervenções técnicas de Enfermagem demandam interação entre o profissional e o paciente: seja para otimização do controle de sinais e sintomas (tais como dor, dispneia, náuseas e vômitos), para promoção do conforto físico com medidas direcionadas à higiene e posicionamento, para alimentar e hidratar, medicar e prevenir complicações sempre há alguém da Enfermagem por perto.

Ter a equipe de Enfermagem próxima é fundamental para o enfrentamento de um grande desafio dos cuidados paliativos frente à pandemia: a exacerbação do sofrimento,

potencializada pela solidão com a necessidade de isolamento social e menor convivência do paciente com seu entorno significativo^{18,19}. Neste contexto, a enfermagem tem enorme potencial para operacionalizar à beira leito o princípio do não abandono, pilar bioético da prática paliativista, à medida que pode prover ao paciente a certeza de que não estará sozinho no momento da morte, um dos maiores medos do ser humano.

Esta proximidade física e temporal permite maior possibilidade de escuta e identificação das necessidades multidimensionais do indivíduo, da avaliação da presença e intensidade de sintomas de natureza física, emocional, social e espiritual. Assim, a Enfermagem é o rosto humano dos cuidados paliativos, porque é ela que está junto ao paciente para escutar e enxergar suas demandas em tempo real e é quem fala por ele, levando informações à equipe interprofissional, para que a atenção integral possa ser planejada.

De modo especial, no âmbito paliativista o enfermeiro, ao atuar na identificação e avaliação das necessidades de cuidado, também busca reconhecer e respeitar desejos e limitações individuais, o que possibilita potencializar a expressão da autonomia da pessoa em situação de finitude. Frente à situação de instabilidade e volatilidade trazida pela pandemia,

isto é fundamental para a manutenção do autocuidado e autonomia, aspectos valorizados por quem vivencia a finitude e por seus entes, que não podem estar presentes, mas sabem que seu familiar está sendo cuidado.

Além da atenção à manifestação e/ou exacerbação dos sintomas dos pacientes, o enfermeiro também lida neste contexto da pandemia com mudanças no cotidiano de vida da família, que potencializam o luto antecipado, desgaste físico e emocional. Por isso, uma de suas principais ferramentas de trabalho é a comunicação compassiva, que escuta e estimula a verbalização de necessidades, valoriza e oferta atenção às dimensões emocional e espiritual, provendo apoio ao paciente e à família, respeitando ritos e aspectos culturais próprios.

O enfermeiro também tem o desafio de gerenciar anseios, receios e situações de crise na equipe assistencial que coordena. Estudos^{20,21} têm evidenciado que estes profissionais podem sentir medo de se contaminar e disseminar o vírus para seus familiares e amigos, em virtude da exposição a um risco elevado de infecção; frustração decorrente da perda de pacientes; exaustão associada à pressão e ao excesso de trabalho; além de experienciar tédio, solidão e raiva relacionados ao distanciamento social. Neste sentido, o trabalho colaborativo que provê apoio mútuo e a promoção do bem estar no contexto de trabalho são essenciais para os profissionais que atuam em cuidados paliativos no contexto da pandemia por COVID-19.

11.6 Referências

1. World Health Organization. Integrating palliative care and symptom relief into the response to humanitarian emergencies and crises: a WHO guide. Geneva: World Health Organization; 2018.
2. Etkind SN, Bone AE, Lovell N, Cripps RL, Harding R, Higginson IJ, *et al.* O papel e a resposta dos cuidados paliativos e serviços de hospício em epidemias e pandemias: uma revisão rápida para informar a prática durante a pandemia do COVID-19. *J Pain Symptom Manage*. 2020;60(1):e31-40. doi: 10.1016 / j.jpainsymman.2020.03.029.
3. Waldman E, Glass M, Editoras. *A Field Manual for Palliative Care in Humanitarian Crises*. Inglaterra: Oxford University Press; 2019. E-book.

4. Conselho Federal de Medicina. Telemedicina: CFM regulamenta atendimentos online no Brasil [Internet]. 2019 [Acesso em: 2020 Set 07]. Disponível em: https://portal.cfm.org.br/index.php?option=com_content&view=article&id=28061
5. Saunders C. (1991). Hospice and palliative care: an interdisciplinary approach. 1991. London: Edward Arnold.
6. Ministério da Saúde. Fiocruz. Fundação Oswaldo Cruz. Saúde Mental e Atenção Psicossocial. Cartilha. Cuidados paliativos na Pandemia.
7. Braz MS, Franco MHP. Profissionais paliativistas e suas contribuições na prevenção de luto complicado. Psicologia: Ciência e Profissão. 2017; 37(1), 90-105.
8. Achette D, Costa DG, Lima CP, Silva SA Terapia de sedação paliativa por sofrimento existencial. In: Santos AFJ, Rodrigues LF (Orgs.) Manual de sedação paliativa. 2020. São Paulo: Lemar, p. 55-76.
9. Kübler-Ross E. Sobre a morte e morrer. 1969. São Paulo: Martins Fontes.
10. Conselho Federal de Medicina. Resolução 1995/2012. Diretivas Antecipadas de Vontade.
11. Kovács MJ. Bioética nas questões de vida e morte. Boletim de Psicologia. 2003; 14 (2), 95-167.
12. Silva MJP. Comunicação com pacientes fora de possibilidades terapêuticas: reflexões. In: Pessini L, Bertanchini L. 2004) (Orgs.). Humanização e cuidados paliativos. 2004. São Paulo: Edições Loyola e São Camilo, p. 263-274.
13. Santos FS. Apolônia K. Orientações para os profissionais da saúde da SESAB, atuantes na pandemia pela COVID-A9, para o alívio de sintomas e outras recomendações nos pacientes com indicação de cuidados paliativos. Governo do estado da Bahia. Secretaria de Saúde, 2020.
14. Andrade L. Gerenciamento de Casos: campo profícuo para a atuação do Assistente Social. In: ANDRADE, L. (org.). Serviço Social na área da Saúde. São

Paulo: Editora Alumiar – Casa de Cultura e Educação, 2019, p. 223 - 237.

15. Martinelli ML. O trabalho do Assistente Social em Contextos Hospitalares: desafios cotidianos. . In Rev. *Serviço Social & Sociedade*, nº 107. São Paulo: Cortez, jul./set. 2011. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-66282011000300007.

16. Oliveira IB, Sales, D, Spedaniere LS. Proteção ao paciente e à família em Cuidados Paliativos: a importância das orientações sobre aspectos legais e burocráticos. In: Andrade L. (org.). *Serviço Social na área da Saúde*. São Paulo: Editora Alumiar – Casa de Cultura e Educação, 2019, p. 59-67.

17. Gonçalves AR, Silva IDX, Veloso, RCON, Ribeiro SM. O que mudou durante a pandemia COVID-19. *Direitos Sociais: principais alterações durante a pandemia*. São Paulo: Editora Alumiar – Casa de Cultura e Educação, 2020.[www.alumia-reducacao.com.br]

18. Organização Pan-Americana de Saúde. Considerações sobre medidas de distanciamento social e medidas relacionadas com as viagens no contexto da resposta à pandemia de COVID-19. 2020. Disponível em:

19. https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52045/OPASBRACOVID1920039_por.pdf?sequence=1&isAllowed=y&ua=1. Acesso em: 12.set. 2020.

20. Ozamiz – Etxebarria N et al. Niveles de estrés, ansiedad y depresión en la primera fase del brote del COVID-19 en una muestra recogida en el norte de España. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro: 36 (4), 2020. Disponível em:

21. http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2020000405013&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 01 set. 2020.

22. Kang L et al. The mental health of medical workers in Wuhan, China dealing with the 2019 novel coronavirus. *Lancet Psychiatry*, v. 7, n. 3, p. e14, 2020. Available from:

23. <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2215-0366%2820%->

2930047-X. Access on 01 Sep 2020.

24. Liu S et al. Online mental health services in China during the COVID-19 outbreak. *Lancet Psychiatry*, v. 7, p. e17-8, 2020. Available from:

25. <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2215-0366%2820%2930077-8>. Access on 01 Sep 2020.

12. Reflexos da Pandemia do Novo Coronavírus no Ensino Médico

Autor: Jose Marcos dos Reis



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 do Curso de Pós-graduação: A Moderna Educação: metodologias, tendências e foco no aluno, da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. 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.

Desde que o novo coronavírus foi descoberto e confirmado em Wuhan, China, em dezembro de 2019, a pandemia de COVID-19 causou danos globais sem precedentes¹.

A pandemia não só produziu efeitos biomédicos e epidemiológicos em escala global, mas também produziu efeitos sociais, econômicos e políticos sem precedentes em todo o mundo. As estimativas de infectados e mortos em grupos vulneráveis afetaram diretamente o sistema de saúde, o sistema financeiro e o suporte econômico da população².

No Brasil para combater a pandemia COVID-19, a maioria dos governos estaduais e locais fechou empresas e serviços não essenciais, proibiu reuniões e incentivou o distanciamento social. Medidas foram tomadas para conter a mobilidade social, como isolamento e quarentena, bem como a busca urgente de medicamentos e vacinas^{3,4}.

Quarentena e proibições de aglomerações são geralmente a primeira resposta às doenças infecciosas. Essas medidas podem impedir, ou pelo menos minimizar, o impacto de surtos de doenças infecciosas. Na prática de saúde pública, “quarentena” refere-se à separação de pessoas (ou comunidades) expostas a uma doença infecciosa. O “isolamento”, ao contrário, se aplica à separação de pes-

soas que se sabe estarem infectadas. No entanto, são ferramentas antigas que costumam ser de uso limitado em doenças altamente infecciosas e, quando usadas com rigor ou de forma muito casual, podem ter resultados insatisfatórios. No caso do vírus como o SARS-CoV-2, essas medidas podem não fornecer uma resposta adequada⁵.

Outra medida de orientações ao público é o distanciamento. Também chamado de distanciamento seguro, o distanciamento social é uma série de medidas para impedir a transmissão do vírus de pessoa para pessoa e é essencialmente ações de separação física. São orientações que incluem ficar dentro de casa, trabalhar em casa, sempre que possível e evitar reuniões sociais. Somente devem sair de casa aqueles em trabalho essencial, para compra de alimentos, atendimento a pessoas doentes e vulneráveis e tratamento médico. E quando saírem de casa, são aconselhados a manter uma distância mínima de 2 metros de outras pessoas, usando máscara e aplicando álcool em gel para higiene das mãos^{7,5}.

Adaptar-se à pandemia é um desafio para as várias camadas da sociedade e na educação médica não foi exceção.

Embora o objetivo seja cuidar do paciente e da comunidade, o surgi-

mento repentino desse novo tipo de coronavírus interrompeu o ensino normal de todas as atividades do ensino médico⁸.

A etapa de mitigação abrangeu a educação médica para garantir que os padrões de treinamento e segurança do paciente não fossem comprometidos⁹.

Em resposta à pandemia COVID-19, educadores em todo o mundo buscaram se adaptar para promover o desenvolvimento contínuo de conhecimentos e habilidades da próxima geração de médicos, enquanto o distanciamento social e outras medidas estão minando severamente o modelo de prática que existia¹⁰.

Em muitas escolas médicas, através de seus setores pedagógico e de informática, professores e alunos tiveram acesso as plataformas eletrônicas educacionais como alternativa às atividades não presenciais. Porém, alguns professores não tinham o domínio das novas tecnologias da informação como seus alunos mais novos tinham e faziam uso¹².

Toda essa mudança afetou a rotina dos professores, que passaram a ter novos desafios. O tempo e as atividades se tornaram um pouco maior que em tempos de aulas presenciais. Vale ressaltar que em suas residên-

cias, professores e alunos passaram por intensa mudança na logística e na rotina dos serviços.

A busca por melhorias no modelo de educação médica imposto pela pandemia mostrou que a solidariedade, as colaborações e experiências exitosas foram essenciais para superar esses desafios.

Globalmente, as entidades educacionais têm proposto diversas iniciativas, que nos cursos de medicina podem se resumir em: virtualização de parte de seus conteúdos curriculares; modificação curricular e das atividades discentes e incorporação de alunos dos últimos anos (internato) ao manejo de pacientes COVID-19¹².

A pandemia de coronavírus provocou diversos desafios aos programas de residência médica nas especialidades cirúrgicas e aquelas que fundamentam seu aprendizado em procedimentos práticos são as mais afetadas. Residentes de diferentes especialidades foram incorporados a tarefas de saúde distintas de sua especialidade e algumas de suas atividades de aprendizagem foram virtualizadas¹⁰.

O ensino em sala de aula, os grupos de discussão e as atividades práticas foram mudando rapidamente para o ensino online.

Mudanças significativas e sem precedentes nos métodos de avaliação foram feitas, devido ao risco de os alunos ficarem próximos de outros alunos ou pacientes.

No entanto, tem havido uma abordagem heterogênea adotada pelas escolas médicas. Alguns atrasaram ou agilizaram os exames, enquanto alguns optaram por cancelá-los totalmente e usar o desempenho somativo e formativo anterior para permitir a aprovação semestral.

Para mitigar ainda mais o risco para pacientes e alunos, o atendimento ambulatorial e ensino em enfermaria foram suspensos. Essas atividades foram substituídas por aulas baseadas em teleconferência, através discussão de casos clínicos.

Reconhecendo que muitos pacientes precisavam de orientações ou recomendações, o uso de serviços de orientação virtual foi implantado. Isso pode ser uma opção às visitas presenciais aos hospitais ou consultórios¹².

Uma estratégia implantada foi a telemedicina, uma abordagem que auxilia na triagem direta, permite que os pacientes sejam rastreados com eficiência, auxilia na manutenção da quarentena e protege médicos e pacientes¹⁰.

Algumas faculdades de medicina também optaram por remover as avaliações escritas e substituí-las por avaliações remotas on-line, com consulta, garantindo que os alunos sejam avaliados de forma equilibrada de acordo com as circunstâncias especiais da pandemia, e efetivamente considerando o conteúdo curricular efetivo oferecido de modo a não aumentar a taxa de reprovação e evasão. O uso de telemedicina também está aumentando e procura-se a melhor forma de incluir os alunos neste modelo de atendimento¹².

Crises como a pandemia representam desafios únicos à educação médica e aos cuidados à saúde. Trazem os problemas inerentes a ela, mas também uma incrível possibilidade de reconstruir, se reinventar. Esse é o momento para refletir sobre a situação e os meios que podem ser usados para sair dela.

12.1 Referências

1. Organização Pan-Americana da Saúde. OMS declara emergência de saúde pública de importância internacional por surto de novo coronavírus. https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6100:oms-declara-emergencia-de-saude-publica-de-importancia-internacional-em-relacao-a-novo-coronavirus&Itemid=812

(acessado em 30/Jan/2020).

2. Huang C , Wang Y , Li X , et al . Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020;395:497–506.doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5 pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31986264>
3. Brasil. Lei nº 13.979, de 6 de fevereiro de 2020. Dispõe sobre as medidas para enfrentamento da emergência de saúde pública de importância internacional decorrente do coronavírus responsável pelo surto de 2019. Diário Oficial da União 2020; 7 fev.
4. Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Ministério da Saúde. Protocolo de manejo clínico da COVID-19 na atenção primária à saúde (APS). 7ª Ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2020.
5. Ministério da Saúde. Portaria MS/GM nº 639, de 31 de março de 2020. Dispõe sobre a Ação Estratégica “O Brasil Conta Comigo - Profissionais da Saúde”, voltada à capacitação e ao cadastramento de profissionais da área de saúde, para o enfrentamento à pandemia do coronavírus (COVID-19). Diário Oficial da União 2020; 2 abr.
6. Williams N. Social Distancing in the Covid-19 Pandemic. Occup Med (Lond). 2020 May 2;kqaa072. doi: 10.1093/occmed/kqaa072. PMCID: PMC7197539.
7. Aquino Estela M. L., Silveira Ismael Henrique, Pescarini Julia Moreira, Aquino Rosana, Souza-Filho Jaime Almeida de, Rocha Aline dos Santos et al . Medidas de distanciamento social no controle da pandemia de COVID-19: potenciais impactos e desafios no Brasil. Ciênc. saúde coletiva [Internet]. 2020 June [cited 2020 July 30] ; 25(Suppl 1): 2423-2446. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232020006702423&lng=en. Epub June 05, 2020. <https://doi.org/10.1590/1413-81232020256.1.10502020>.
8. Duczmal Luiz Henrique, Almeida Alexandre Celestino Leite, Duczmal Denise Bulgarelli, Alves Claudia Regina Lindgren, Magalhães Flávia Costa Oliveira, Lima Max Sousa de et al . Vertical social distancing policy is ineffective to contain the COVID-19 pandemic. Cad. Saúde Pública [Internet]. 2020 [cited 2020 July 30] ; 36(5): e00084420. Available from: <http://www.scielo.br/scielo>.

php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2020000506002&lng=en. Epub May 18, 2020. <https://doi.org/10.1590/0102-311x00084420>.

9. Aljoudi SB, Alsolami SS, Farahat FM, Alsaywid B, Abuznadah W. Patients' attitudes towards the participation of medical students in clinical examination and care in Western Saudi Arabia. *J Family Community Med.* 2016 Sep-Dec;23(3):172-8. doi: 10.4103/2230-8229.189133. PMID: 27625585; PMCID: PMC5009888.

10. Schmitz CAA, Rodrigues Gonçalves M, Nunes Umpierre R, da Silva Siqueira AC, Pereira D'Ávila O, Goulart Molina Bastos C, Dal Moro RG, Katz N, Harzheim E. Teleconsulta: nova fronteira da interação entre médicos e pacientes. *Rev Bras Med Fam Comunidade* [Internet]. 21º de dezembro de 2017 [citado 7º de julho de 2020];12(39):1-. Disponível em: <https://rbmfc.org.br/rbmfc/article/view/1540>

11. Machado JÁ, José PHF. Ensino à distância e telemedicina na área da Otorrinolaringologia: lições em tempos de pandemia. *Braz. j. otorhinolaryngol.* [Internet]. 2020 June [cited 2020 Oct 23]; 86(3): 271-272. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1808-86942020000300271&lng=en. Epub July 13, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2020.03.003>.

12. Santos BM, Cordeiro MEC, Schneider IJC, Ceccon RF. Educação Médica durante a Pandemia da Covid-19: uma Revisão de Escopo. *Revista Brasileira de Educação Médica*, 44(Suppl. 1), e139. Epub October 02, 2020.<https://doi.org/10.1590/1981-5271v44.supl.1-20200383>.

13. A Simulação Realística em Tempos de Pandemia

Autores: Renata Pinto Ribeiro Miranda, Rogério Silva Lima, Lara de Oliveira Gouveia, Matheus Brito Lima



Renata Pinto Ribeiro Miranda

Enfermeira Obstetra, Mestre em Enfermagem, Doutoranda em Engenharia de Produção. Professora na Faculdade de Medicina de Itajubá - FMIT. Graduada em Enfermagem pela Escola de Enfermagem Wenceslau Braz. Pós-Graduada em Enfermagem Obstétrica pelas Faculdades Metropolitanas Unidas e Pós-graduada em Docência do Ensino Superior pelo Centro Universitário de Itajubá - FEPI. Mestre em enfermagem pela Universidade Federal de Alfenas - UNIFAL. Atualmente doutoranda em engenharia de produção pela Universidade Federal de Itajubá - MG - Unifei, com enfoque em Fatores Humanos e Usabilidade em equipamentos médico hospitalares. Pesquisadora na área de Simulação Realística. Experiência profissional como enfermeira na Santa Casa de Misericórdia de Itajubá - MG, Enfermeira no Hospital São Paulo.



Rogério Silva Lima

Enfermeiro Emergencista, Mestre em Enfermagem, Doutor em Ciências. Escola de Enfermagem, Universidade Federal de Alfenas - UNIFAL-MG. Professor Adjunto da Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG). Graduação em Enfermagem pela Escola de Enfermagem Wenceslau Braz (EEWB); Residência em Enfermagem em Urgência e Emergência pela Pontifícia Universidade Católica de Campinas - Hospital e Maternidade Celso Pierro (PUCAMP - HMCP); Mestrado em Enfermagem pela Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG); Doutorado em Ciências pelo Programa de Pós-graduação em Enfermagem Psiquiátrica da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto/ Universidade de São Paulo (EERP-USP) na linha de pesquisa Educação em Saúde e Formação de Recursos Humanos.



Lara de Oliveira Gouveia

Acadêmica do 3º ano de medicina da Faculdade de Medicina de Itajubá - FMIT. Presidente da liga de habilidades e simulação realística.



Matheus Brito Lima

Acadêmico do 4º ano de medicina na Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG). Membro de projeto de extensão ATIVE, dedicado ao ensino de Urgência e Emergência; Vice-presidente da Liga Acadêmica Interprofissional de Urgência e Emergência da UNIFAL-MG.

13.1 Introdução

A pandemia da Doença do Novo Coronavírus (COVID-19) tem imposto desafios nos mais variados campos da vida social. Esses desafios também foram sentidos pelos profissionais da gestão, assistência e do ensino na área da saúde.

Os gestores dos serviços de saúde têm enfrentado a necessidade de recrutar profissionais de saúde em curto tempo, particularmente enfermeiros, técnicos de enfermagem, fisioterapeutas e médicos. Essa demanda surgiu tanto para suprir o dimensionamento da equipe em face da ampliação de leitos de enfermagem, de terapia intensiva e decorrentes da implantação de hospitais de campanha, quanto para reorganizar o serviço para lidar com os afastamentos resultantes do acometimento dos profissionais pelo vírus¹.

Tal situação contribuiu para a redução na qualificação do corpo clínico pois, devido à necessidade emergencial, os requisitos de experiência e atinentes à formação foram cada vez mais flexibilizados. Não incomumente, admitiu-se profissionais recém-formados ou há algum tempo no mercado de trabalho, sem experiência em unidades de cuidados críticos².

A nova realidade, determinou a exigência de capacitar esses profissionais em relação aos aspectos específicos da assistência ao paciente com COVID-19, abarcando desde a fase diagnóstica até os cuidados no ambiente de terapia intensiva.

Nesse contexto, embora o uso das simulações já seja reconhecido como ferramenta para o aprendizado prático e como tendência que tem se consolidado no campo do ensino na saúde, o cenário da pandemia colocou em evidência seu papel na formação inicial ou continuada dos profissionais.

Condições como as restrições de aglomeração, a alta transmissibilidade do vírus, a exigência repentina de competências não tão comuns no processo de trabalho em saúde e a premência de que os profissionais desenvolvessem tais competências para assistência segura em um panorama novo e complexo, exigiram formas alternativas de capacitação³.

A título de ilustração, em questão de semanas um médico não habituado ao ambiente hospitalar poderia se deparar com diversas necessidades, variáveis em termos de complexidade, abrangendo desde o uso de Equipamentos de Proteção Individual (EPIs) incomuns em consultórios até mesmo o manejo de um ventilador mecânico na insuficiência respiratória².

Assim, a simulação despontou-se como recurso adequado para a capacitação dos profissionais da linha de frente, já que permitia um treinamento com pouco contato interpessoal, o mais próximo possível da realidade e sem o envolvimento de pacientes reais, o que minimizou os riscos de contaminação³.

Dessa perspectiva, esse capítulo objetiva destacar as contribuições da simulação para a formação de profissionais de saúde no contexto da pandemia de COVID-19.

13.2 A Simulação Realística

O processo de ensino-aprendizagem na área da saúde, durante muitos anos consistiu-se basicamente, na transmissão teórica e mecânica de informações⁴. Felizmente, nos últimos anos essa realidade vem sendo transformada; de um sistema tradicional de ensino para um modelo com metodologias ativas, norteadas pela autonomia do aprendiz⁵.

Entretanto, esse novo método, apesar de ter sido um grande avanço no ensino das diversas áreas da saúde, não contempla sozinho o desenvolvimento das inúmeras habilidades que esses profissionais devem possuir, como: tomada de decisão, comu-

nicação efetiva, liderança, conhecimentos cognitivos e a própria competência técnica⁴.

Diz-se que errar é humano, porém prevenir esses erros e as causas que podem gerá-lo é responsabilidade de todas as instâncias envolvidas no processo saúde e doença da população, assim como das instituições de saúde e instituições de ensino superior⁶.

O relatório *To err is human*, elaborado em 2005, apresentou dados alarmantes em relação ao número de mortes de paciente por ano, sendo em torno de 48.000-98.000⁷. Atualmente, estima-se mais de 400.000 mortes por erros na área da saúde, a despeito das medidas e políticas instituídas mundialmente⁸.

Com o objetivo de melhorar a capacitação profissional, e consequentemente esses resultados, a simulação realística vem sendo apontada como uma importante ferramenta para a formação e treinamento dos profissionais da saúde, a fim de aprimorar as competências, bem como melhorar a qualidade e a segurança do cuidado⁶.

Assim, a simulação realística é um método/ferramenta que visa aperfeiçoar as habilidades práticas, comportamentais e situacionais dos

profissionais, e vem se mostrando de extrema importância no treinamento e qualificação de profissionais no cenário da Pandemia⁴.

Essa ferramenta é definida pelo *Healthcare Simulation Dictionary*, da *Society for Simulation in Healthcare*, como uma série de atividades estruturadas que representam situações reais ou potenciais da prática, e, como atividades que permitem aos participantes desenvolverem e aprimorarem seus conhecimentos, habilidades e atitudes, assim como analisarem e reagirem à situações realistas em um ambiente controlado⁹.

Nessa perspectiva, a simulação, quando utilizada da maneira correta, seguindo as etapas recomendadas, maximiza o aprendizado e o desenvolvimento das diversas competências necessárias para aquele profissional⁶.

Para a implementação de uma simulação faz-se necessária a construção e implementação de algumas etapas como: a criação e a montagem do cenário; a definição dos objetivos de aprendizagem; a escolha do simulador; o *Pré-debriefing* ou *briefing*; o piloto do cenário; a rodagem do cenário propriamente dita e o *debriefing* ^{4,6,10}. A **Figura 1** apresenta algumas das etapas constituintes da simulação.

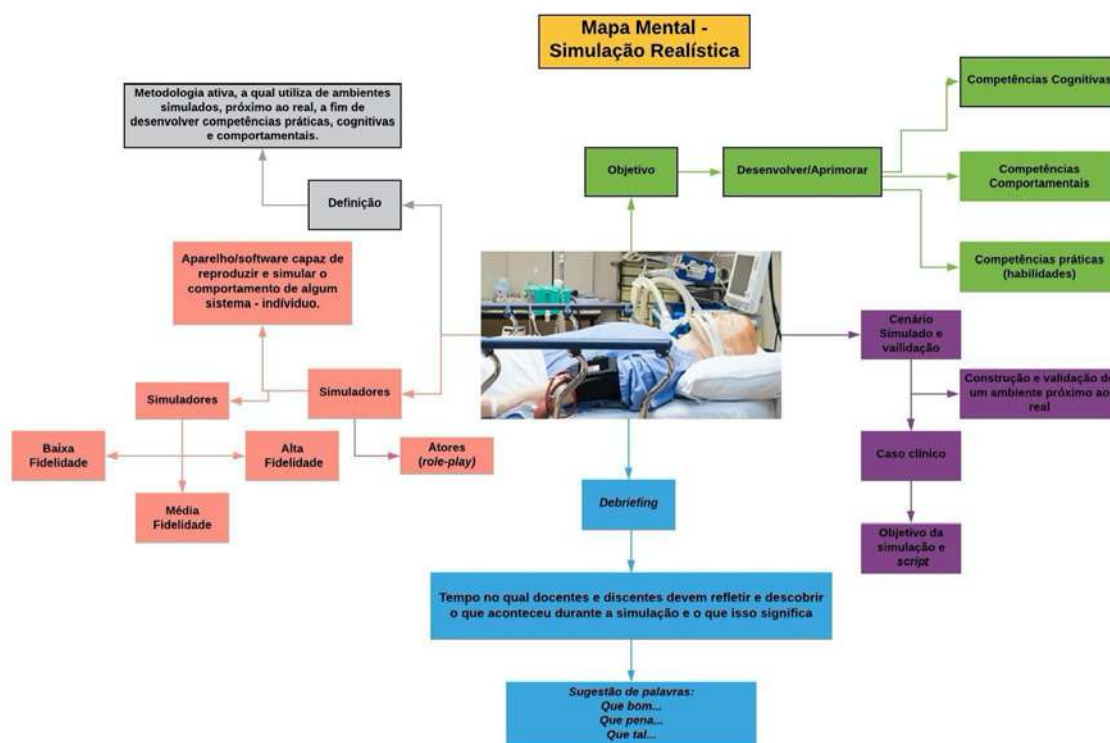


Figura 1 - Etapas da Simulação Realística. Fonte: Elaborado pelos autores.

O início da simulação ocorre com a criação de um cenário e a escolha do tipo de simulador. Nessa etapa devem ser levantados os objetivos e as metas a serem alcançados na atividade, para isso, considera-se o preparo e o conhecimento do público alvo⁶.

Após essa etapa, define-se o tipo de simulador que se deseja utilizar. Os simuladores, quando manequins, podem ser classificados como de baixa, de média ou de alta fidelidade, de acordo com sua capacidade de reproduzir precisamente sons ou imagens, e de se assemelharem a uma pessoa¹¹⁻¹³.

Na sequência, realiza-se o *pré-debriefing* ou *briefing*, nesse momento os participantes podem tirar dúvidas sobre o cenário, o caso clínico e o funcionamento do simulador. Feito isso o cenário pode ser implementado⁶.

Ao fim da simulação deve-se realizar, com todos os envolvidos (espectadores, atores, indivíduos que atuaram na simulação) o *debriefing*, uma conversa construtiva e reflexiva sobre a simulação realizada que visa auxiliar na compreensão das atitudes dos participantes da estratégia⁶.

13.3 Uso das Simulações para Capacitação de Profissionais

Assim que os primeiros surtos de COVID-19 fora da China, o epicentro inicial, começaram a surgir, os serviços de saúde precisaram delinear quais seriam as estratégias para enfrentamento da doença que começava a se disseminar pelo planeta. O primeiro caso relatado foi em dezembro de 2019, na China, entretanto, a OMS (Organização Mundial da Saúde) declarou a doença como pandêmica somente em 11 de março de 2020, quando os primeiros casos na Europa e nas Américas surgiram.

Ainda em março, as informações sobre as características da patologia eram mais escassas na literatura científica. Dentre os aspectos desconhecidos, um dos mais preocupantes era o seu potencial de contaminação. Em face dessas incertezas, governos ao redor do mundo determinaram quarentenas rigorosas

para evitar o contágio, contudo, alguns grupos populacionais, como os profissionais de saúde, eram considerados essenciais e, portanto, deveriam continuar trabalhando em seus ofícios para o funcionamento da sociedade.

À medida que a pandemia avançava, pesquisadores começaram a atestar a alta incidência de infecção em profissionais de saúde da linha de frente. A exemplo, foi publicada uma carta ao editor na qual o pesquisador relata que, em 11 de fevereiro, 1.716 profissionais de saúde haviam sido contaminados pela nova doença na China e que esse número poderia ser maior, considerando que a eficácia dos testes diagnósticos era baixa. O autor recomenda, em tom de alerta, o aumento da produção de equipamentos de proteção individual (EPIs) e o treinamento intensivo para profissionais de saúde que não trabalhavam com doenças infecciosas¹⁴.

Na mesma direção, uma carta publicada por pesquisadores italianos, relatou em 05 de abril que 10% dos casos de COVID-19 correspondiam a profissionais de saúde que, infelizmente, tornavam-se propagadores do vírus para outras equipes, pacientes e visitantes do hospital, o que ampliava a epidemia e comprometia a capacidade de atendimento do serviço. Os autores enfatizam que a proteção dos profissionais de saúde deveria ser uma prioridade no conjunto de medidas de combate à pandemia, assim como o treinamento dos trabalhadores¹⁵.

Corroboram a essas preocupações um estudo de corte prospectivo realizado em *New Jersey*, nos Estados Unidos, que comparou a prevalência de contaminação por COVID-19 em profissionais de saúde, que ainda não haviam sido diagnosticados, com uma coorte não profissional de saúde. Os resultados do trabalho demonstraram que a prevalência de contaminação foi 7% maior para profissionais de saúde em relação à outra amostra, concluindo a maior vulnerabilidade desse grupo, especialmente entre enfermeiros¹⁶.

No contexto nacional, a vulnerabilidade dos trabalhadores de hospitais foi, também, confirmada. Segundo o último Boletim Epidemiológico COVID-19 do Ministério da Saúde, publicado em 09 de setembro de 2020, foram registrados 288.936 casos de Síndrome Gripal por COVID-19 em profissionais da saúde no Brasil, correspondente a 7% do total, sendo que 270 evoluíram para óbito¹⁷.

Esses dados ilustram a vulnerabilidade dos profissionais da saúde desde

cípio da pandemia e colocam em evidência a indispensabilidade de ações que precisavam ser tomadas por governantes e gestores para enfrentamento.

Desse modo, as simulações, que já faziam parte da rotina de alguns hospitais e serviços de educação profissional, tornaram-se fundamentais para o enfrentamento da pandemia. Nesse sentido, profissionais de um hospital canadense relataram sua experiência com simulação de baixa fidelidade para treinamento de profissionais de saúde em relação ao uso de EPIs e ao manejo de via aérea. Observou-se as falhas dos profissionais, que puderam ser corrigidas para a prática clínica¹⁸. É importante ressaltar que, na data da publicação do relato, o Canadá estava no início da evolução dos casos de COVID-19. Isso demonstrou o potencial das simulações, especialmente as realísticas, para a formulação de protocolos, uma vez que as simulações eram rigorosamente observadas para identificação dos erros e mitigação dos riscos.

Em outra vertente, a pandemia fez com que inúmeros profissionais vivenciassem, pela primeira vez, um cenário de crise diante do aumento na demanda por serviços e a insuficiente oferta de recursos humanos, materiais e estruturais. Em decorrência disso, médicos, enfermeiros

e fisioterapeutas não especializados em infectologia ou terapia intensiva foram recrutados para assistência direta às pessoas acometidas pelo Sars-Cov-2. Os hospitais precisaram realocar profissionais e contratar novos funcionários, os quais, geralmente, eram recém-chegados ao mercado de trabalho.

Relatos de experiência concluíram que, em seus serviços, a prática de simulações realísticas aumentou a confiança e diminuiu a ansiedade desses trabalhadores frente a crise¹⁹.

Merece destaque o emprego da simulação para o ensino do uso apropriado de EPIs. Na maioria dos cenários de assistência à saúde os trabalhadores nunca haviam vivenciado uma situação pandêmica que implicasse o uso rigoroso e sistemático, durante todo o turno de trabalho, de equipamentos para prevenção de agentes infecciosos por gotículas e aerossóis. Nesse contexto, as simulações foram essenciais para ensinar e relembrar princípios de não-contaminação na utilização dos EPIs. Foram relatadas experiências positivas das simulações com esse objetivo em todo o mundo. Embora a produção de EPIs tenha aumentado no decorrer da pandemia, existia a concomitante necessidade de que os profissionais soubessem utilizá-los corretamente¹⁴.

A exemplo, em um projeto realizado em universidade no interior de Minas Gerais, estudantes de medicina realizaram treinamento por simulação realística para mais de 300 profissionais da atenção básica, ensinando-os a utilizar equipamentos de proteção individual e a lidar com casos suspeitos de COVID-19²⁰. No ambiente hospitalar, recomendou-se a simulação realística *in situ*, para que os trabalhadores vivenciassem um cenário fictício dentro das acomodações do próprio hospital²¹. Também nesse cenário, observou-se que a simulação realística foi eficaz para treinamento de profissionais do centro cirúrgico, ambiente fechado e propenso a contaminação por COVID-19 pelos recorrentes procedimentos em via aérea¹⁹.

A simulação realística foi também uma ferramenta fundamental na resolução de problemas derivados do aumento da complexidade da assistência relacionados à alta súbita na quantidade de pacientes com insuficiência respiratória e indicação de ventilação mecânica, somados à falta de profissional especializado e à escassez de equipamentos para ventilação. Sua eficácia foi comprovada por meio de avaliações realizadas com os participantes antes e após as simulações³. Profissionais eram treinados, inclusive, para lidar com um cenário caótico no qual dois pacientes precisariam utilizar um único ventilador mecânico²².

Os departamentos de urgência e emergência também se adaptaram à nova realidade. Os atendimentos de emergência precisaram ser repensados à luz da segurança da equipe, uma vez que os trabalhadores precisavam vestir uma quantidade maior e mais complexa de EPIs. Não obstante, os cuidados para obtenção e manutenção de via aérea invasiva também sofreu adaptações. Em razão disso, hospitais realizaram simulação de baixa e alta fidelidade para treinar a equipe clínica a lidar com emergências em pacientes suspeitos^{22,23-24}. Foi relatado aumento significativo na confiança dos trabalhadores frente às paradas cardíacas em pacientes possivelmente contaminados^{23,24} e avanços na capacidade de diálogo e resolução de problemas entre pacientes e colegas de trabalho diante do cenário de crise²². No Brasil, a ABRAMEDE (Associação Brasileira de Medicina de Emergência) recomendou fortemente a realização de simulações realísticas para ensino e treinamento de profissionais em relação a emergências²⁵.

13.4 Telesimulação

Embora os benefícios da simulação para enfrentamento da pandemia sejam evidentes, como destacado nesse capítulo, não se pode deixar de elencar os riscos associados, como exposto por pesquisadores canadenses

ses que relataram um caso de COVID-19 em um dos colaboradores que havia participado de um treinamento por simulação no hospital. Isso motivou o afastamento de todos os profissionais envolvidos na atividade. Os autores recomendam que os serviços de saúde planejem as simulações com rigor, evitando grupos grandes e o contato próximo entre as pessoas. Salientam, ainda, que os gestores devem ponderar o benefício do treinamento presencial com o risco de contaminação dos profissionais do serviço²⁵.

Nessa perspectiva, tem-se discutido nos últimos meses sobre a telesimulação, uma estratégia entendida como processo pelo qual recursos de telecomunicação e de simulação se unem com o objetivo de proporcionar aprendizado cognitivo e prático aos profissionais que se encontram em um local externo ao laboratório de simulação²⁶.

Esse recurso vem sendo apresentado na literatura como solução para treinamento a distância há mais de uma década²⁷⁻²⁸, porém nos últimos meses ganhou mais destaque²⁶ frente ao contexto da pandemia, que impôs a urgente necessidade de rápida atualização no diagnóstico e manejo dos casos, alcançando profissionais de diversas localidades^{26;29}.

Para operacionalizar a telesimulação, cumpre-se todas as etapas de uma simulação realística presencial, como anteriormente descrito, adiciona-se a isso outros itens como: uma plataforma para teleconferência, computadores, tablets e/ou celulares³⁰. A **Figura 2** representa como a organização e os componentes da telesimulação.



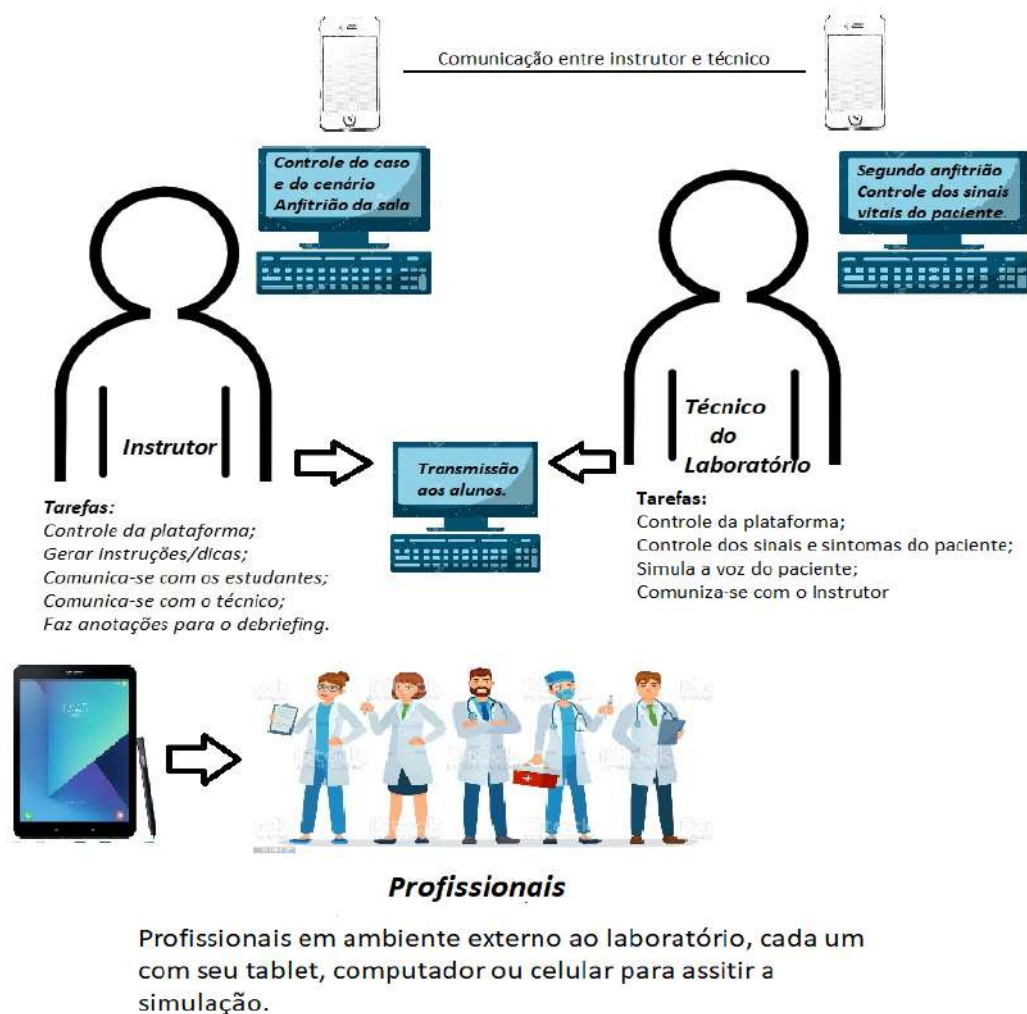


Figura 2 - Organização da Telesimulação. Fonte: Adaptado de Sa-Couto et al., 2020.

Link: <https://www.mededpublish.org/manuscripts/3165>.

Durante a telesimulação tem-se no cenário apenas a equipe mínima necessária para o atendimento ao paciente, a estrutura de videoconferência, para a transmissão do atendimento, e os outros profissionais permanecem à distância assistindo a simulação e participando posteriormente do *debriefing*.

Reconhece-se que há escassez de estudos publicados evidenciando o uso da telesimulação como um recurso para o treinamento dos profissionais de saúde, entretanto em um estudo descritivo, publicado em agosto de 2020, que utilizou a estratégia da simulação realística e da telesimulação para o reconhecimento e gerenciamento de casos suspeitos ou confirmados de COVID-19, com diferentes profissionais da área da saúde, demonstrou que essa pode ser uma ferramenta eficaz para o aprimoramento de competências e da segurança dos profissional da linha de frente²⁹.

Nesse sentido, a telesimulação permite que os benefícios da simulação realística se estendam além das paredes de um laboratório de simulação ou mesmo de um hospital, possibilitando o desenvolvimento dos conhecimentos cognitivos e das competências atitudinais nos diversos profissionais das diversas áreas da saúde²⁶.

13.5 Considerações Finais

Os diversos estudos acerca das simulações realísticas durante a pandemia por COVID-19 permitem concluir que essa ferramenta tem sido uma importante aliada dos gestores e profissionais de saúde ao possibilitar tanto a formulação e o teste dos novos protocolos quanto a capacitação segura e eficiente dos profissionais da linha de frente, desde o diagnóstico até o tratamento das complicações na terapia intensiva.

Espera-se que, no transcorrer desse período de pandemia, o conhecimento adquirido nesse processo possa ser sistematizado em evidências científicas robustas que indiquem caminhos para o uso da simulação na formação dos futuros profissionais de saúde, sobretudo para atuação em cenários de crise.

13.6 Referências

1. Hebbar PS, Angel S , Dsouza V, Chilgod L, Amin A. Healthcare Delivery in India amid the Covid-19 Pandemic: Challenges and Opportunities. Indian Journal of Medical Ethics. 2020.
2. Servolo, M. E. A. Health professionals fight against COVID-19. Acta paul. enferm. 2020; 33.
3. Mouli TC, Davuluri A, Vijaya S, Priyanka AD, Mishra SK. Effectiveness of simulation based teaching of ventilatory management among non-anaesthesiology residents to manage COVID 19 pandemic - A quasi experimental cross sectional pilot study. Indian J Anaesth 2020;64:S136-40.
4. Mello C de CB, Alves RO, Lemos SMA. Metodologias de ensino e formação na

área da saúde: revisão de literatura. Rev. CEFAC. 2014, 26(6): 2015-2028.

5. Lima Filho PRS de, Marques RVD de A. Perspectivas sobre o Aprendizado na Óptica de Estudantes de Medicina: Análise do Impacto de Transição Curricular. Rev. bras. educ. med. 2019; 43(2): 87-94.

6. Kaneko RMU, Lopes MHB de M. Cenário em simulação realística em saúde: o que é relevante para a sua elaboração? Rev. esc. enferm. USP. 2019;e03453(53).

7. Leape LL, Berwick DM. Five years after to err is human: what have we learned? JAMA. 2005;293(19):2384-90.

8. Makary MA, Daniel M. Medical error-the third leading cause of death in the US. BMJ. 2016;353:i2139.

9. Lopreiato JO. Healthcare Simulation Dictionary. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. AHRQ Publication. 2016; 16(17)-0043.

10. Quirós SM, Vargas, MAO. Simulação clínica: uma estratégia que articula práticas de ensino e pesquisa em enfermagem. Texto & Contexto Enfermagem. 2014; 23(4): 813-814.

11. Cooper JB, Taqueti VR. A brief history of the development of mannequin simulators for clinical education and training. Qual Saf Health. 2004; 13(1): 11-18.

12. Teixeira CR et al. Use of simulator in teaching nursing clinical evaluation. Texto e Contexto - Enfermagem. 2011; 20:187-193.

13. Gaba D. The future vision of simulation in health care. Quality and Safety in Health Care. 2004; 13(1): 2-10.

14. Zhou P, et al. Protecting Chinese healthcare workers while combating the 2019 novel coronavirus. Infection Control & Hospital Epidemiology. 2020; 41: 745-746.

15. Chirico F, Nucera G, and Magnavita N. COVID-19: Protecting Healthcare Wor-

kers is a priority. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2020; 41: 1117.

16. Barrett ES, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 infection in previously undiagnosed health care workers at the onset of the U.S. COVID-19 epidemic. Preprint. *MedRxiv*. 2020.

17. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico Especial - 30. COE-COVID19. <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/September/09/Boletim-epidemiologico-COVID-30.pdf> (acessado em 21/Set/2020).

18. Lockhart SL, et al. Simulation as a tool for assessing and evolving your current personal protective equipment: lessons learned during the coronavirus disease (COVID-19) pandemic. *J Can Anesth*. 2020; 67: 895-896.

19. Tong QJ, et al. Assessing Operating Room Preparedness for COVID-19 Patients through In-Situ Simulations. *Anesth Analg*. 2020

20. Oliveira dos Santos A, Do Amaral PC, Pires BFM, Rocha GM, & Silva, HKC. Percepções de estudantes de medicina e profissionais de saúde sobre a capacitação de equipes da atenção primária à saúde no enfrentamento da epidemia da COVID-19. *Revista Brasileira de Extensão Universitária*. 2020; 11(2): 227-236.

21. Jacob M, et. al. Inovação na Abordagem da Via Aérea Durante a Pandemia COVID-19. *Revista Da Sociedade Portuguesa De Anestesiologia*. 2020; 29(2), 122-125.

22. Andreae MH, et al. Healthcare simulation to prepare for the COVID-19 pandemic. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2020, 66: 109928.

23. Lim WY, Wong P, Teo LM, Ho VK. Resuscitation during the COVID-19 pandemic: Lessons learnt from high-fidelity simulation. *Resuscitation*. 2020; 152: 89-90.

24. Wenlock RD, Arnold A, Patel H, Kirtchuk D. Low-fidelity simulation of medical emergency and cardiac arrest responses in a suspected COVID-19 patient - an interim report. *Clin Med (Lond)*. 2020; 20(4): e66-e71.

25. Abramede. Recomendações para Ressuscitação Cardiopulmonar (RCP) de pacientes com diagnóstico ou suspeita de COVID-19. Versão 08. <http://abramede.com.br/wp-content/uploads/2020/06/RCP-ABRAMEDE-SBC-A-MIB-270520.pdf> (acessado em 21/09/2020).
26. McCoy CE, Sayegh J, Alrabh R, Yarris LM. AEM Educ Train. 2017; 1(2): 132-136.
27. Von Lubitz DK *et al.* Transatlantic medical education: preliminary on distance-based high-fidelity human patient training training', Studies in Health Technology and Informatics. 2013; 94: 379-85.
28. Haile-Mariam T, Koffenberger W, McConnell HW, Wildamayer S. 'Using distance-based technologies for Emergency Medicine Training and Education. Emergency Medicine Clinics of North America. 2005; 23: 217- 29.
29. Brandão CFS, Vaccarezza BJC.da S, Gois AFT de. Clinical simulation strategies for knowledge integration relating to initial critical recognition and management of COVID-19 for use within continuing education and health-related academia in Brazil: a descriptive study. Medical Journal. 2020.
30. Sa-Couto C, Nicolau A. How to use telesimulation to reduce COVID-19 training challenges: A recipe with free online tools and a bit of imagination. MedEdPublish. 2020; 9.

COVID-19,

UMA ABORDAGEM MULTIDISCIPLINAR:
DA PESQUISA À PRÁTICA.

O QUE SABEMOS COM UM ANO DA PANDEMIA

FMIT

Afva

NUP

NEX

