

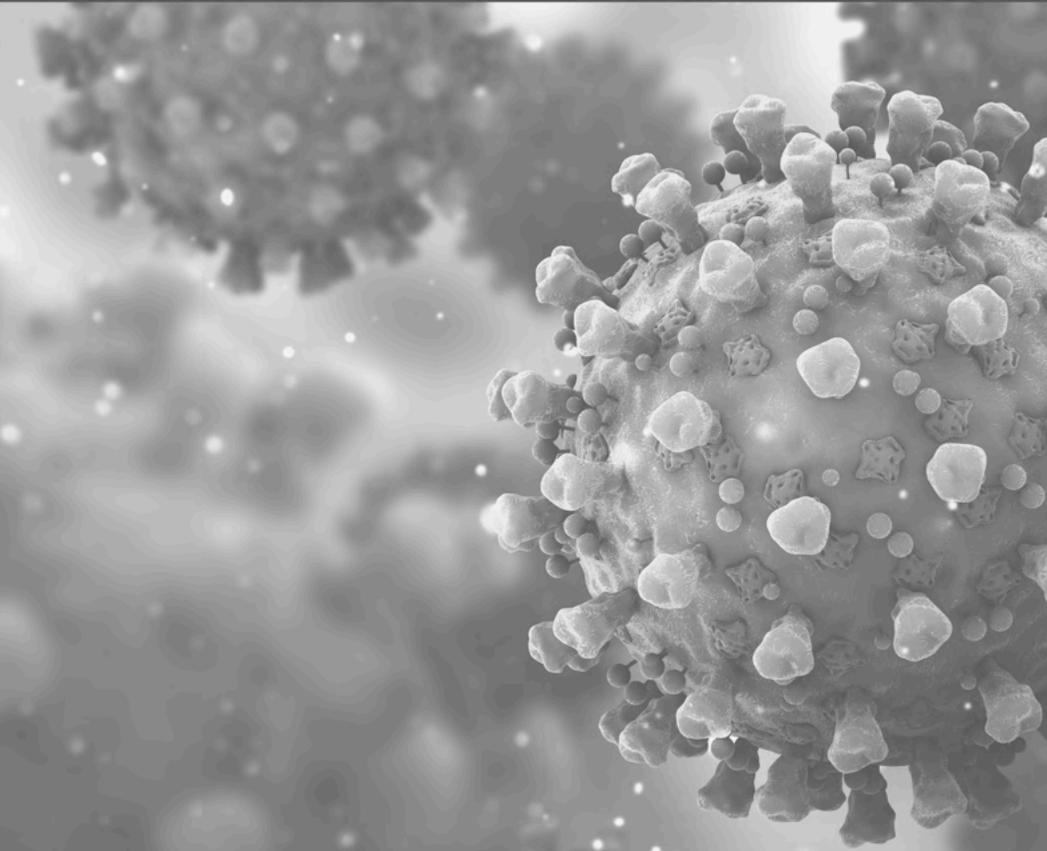
COVID 19:

SAÚDE E INTERDISCIPLINARIDADE

VOLUME II

ORGANIZADORES

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



COVID 19:

SAÚDE E INTERDISCIPLINARIDADE

VOLUME II

ORGANIZADORES

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

Editora chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Editora executiva

Natalia Oliveira

Assistente editorial

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto gráfico

Camila Alves de Cremo

Daphynny Pamplona

Luiza Alves Batista

Maria Alice Pinheiro

Natália Sandrini de Azevedo

Imagens da capa

iStock

Edição de arte

Luiza Alves Batista

2021 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2021 Os autores

Copyright da edição © 2021 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena Editora



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

Conselho Editorial**Ciências Biológicas e da Saúde**

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília

Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás

Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí

Profª Drª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Profª Drª Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra
Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia
Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federacão do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
Profª Drª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino
Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
Profª Drª Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

Covid 19: saúde e interdisciplinaridade, V. 2

Diagramação: Natália Sandrini de Azevedo
Correção: Flávia Roberta Barão
Indexação: Gabriel Motomu Teshima
Revisão: Os autores
Organizadores: Antônio Neres Norberg
Bianca Magnelli Mangiavacchi
Carlos Henrique Medeiros de Souza
Fernanda Castro Manhães
Nadir Francisca Sant'Anna

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

C873 Covid 19: saúde e interdisciplinaridade, V. 2 / Organizadores Antônio Neres Norberg, Bianca Magnelli Mangiavacchi, Carlos Henrique Medeiros de Souza, et al. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2021.

Outras organizadoras
Fernanda Castro Manhães
Nadir Francisca Sant'Anna

Formato: PDF
Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader
Modo de acesso: World Wide Web
Inclui bibliografia
ISBN 978-65-5983-630-7
DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.307210411>

1. Pandemia - COVID-19. 2. Saúde. I. Norberg, Antônio Neres (Organizador). II. Mangiavacchi, Bianca Magnelli (Organizadora). III. Souza, Carlos Henrique Medeiros de (Organizador). IV. Título.

CDD 614.5

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

Atena Editora

Ponta Grossa – Paraná – Brasil

Telefone: +55 (42) 3323-5493

www.atenaeditora.com.br

contato@atenaeditora.com.br

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código Penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, desta forma não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce*, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.

PREFÁCIO

Vírus são, juntamente a príons e viroides, os agentes infecciosos mais simples já identificados. Os primeiros, vírus, são estruturas constituídas essencialmente por material genético recoberto por um envelope de proteínas associadas ou não a lipídios. Viroides são estruturados como RNA circular não recobertos por envelope, e limitam-se a infecção de plantas. Já os príons são proteínas que possuem a capacidade de alterar a estrutura de outras proteínas, levando a disfunção das mesmas. Nenhum destes agentes infecciosos é capaz de replicar-se sem utilizar os recursos de uma célula hospedeira. Até o presente, discute-se se alguns destes podem ser considerados seres vivos ou não pela ausência de metabolismo autônomo.

Mesmo sendo tão elementares em sua constituição, vírus são capazes de muito mais que simplesmente causar doenças. Nos anos recentes, já observamos “ensaios” do que poderia ser a atual pandemia: HIV, Ebola, Zika, Chikungunya, Hantavírus, Nipah, e os coronavírus da gripe aviária SARS e MERS, juntos causaram milhares de mortes em surtos em diferentes regiões geográficas do planeta. Na corrente pandemia do SARS-CoV-2, um coronavírus que afetava originalmente animais adaptou-se e evoluiu de forma admiravelmente rápida e eficaz para infectar a espécie humana. A COVID-19 - pelas características de alta infectividade, fácil disseminação, magnitude de infectados e graves consequências à saúde - transformou-se em um problema global que impacta toda a sociedade. Seus reflexos vão além da evidente necessidade de prevenção, controle e tratamento de uma virose comum ou bem conhecida. A dinâmica abrangente da pandemia extrapola para complicações ainda pouco compreendidas da fisiopatologia da doença, interações com outros microrganismos, prejuízos duradouros à saúde do indivíduo após a infecção, alterações em âmbito psicológico individual e coletivo, mudanças na condução da vida social como as formas de interação pessoal, comportamento nas atividades profissionais, educacionais e nos campos da política, da ética e do direito. A disseminação de uma doença causada por uma criatura simples e minúscula – mil vezes menor que a espessura de um fio de cabelo – expõe a amplitude global que uma pandemia pode alcançar, evidenciando as fragilidades de uma sociedade complexa, desigualdades e idiosincrasias que a acompanham historicamente e a necessidade de investigações profundas para assegurar a saúde pública na população mundial.

Passados dois anos desde o início da pandemia, já não podemos dizer que a COVID-19 é um inimigo desconhecido. Mas, assim como o processo natural que levou o vírus a ser uma ameaça à nossa espécie, a ciência deve evoluir e adaptar-se com a intensidade necessária. O lançamento do segundo volume do livro COVID-19: saúde e interdisciplinaridade é uma resposta de cientistas de todas as áreas ao desafio contínuo de evoluir e adaptar, a fim de mitigar e combater a diversidade de implicações de uma doença que afeta transversalmente todas as atividades do ser humano.

APRESENTAÇÃO

Desde o volume I desse livro, pesquisadores de diversas áreas do conhecimento, se reuniram buscando informar, de maneira gratuita, a comunidade médica brasileira e a população em geral, os avanços obtidos pela ciência no combate à COVID-19. Em meio a inúmeras publicações diárias, aceitas ou não pelos pares, era preciso garimpar o que funcionava de fato contra a tempestade de citocinas causada pela infecção do SARS-CoV-2 e suas consequências. As vacinas ainda estavam em fase II ou III de testes, e a desinformação sobre as novas tecnologias utilizadas, associadas a inúmeras Fake News espalhadas pelo mundo, já apontavam para uma batalha árdua. Mas essa etapa estamos vencendo. Menos de um ano após a aprovação de vacinas para uso emergencial, metade da população brasileira já está completamente vacinada. Contudo, ainda precisamos entender melhor o vírus, evitar o contágio e identificar sequelas que a doença tem deixado nos infectados. Novas variantes surgiram em diferentes países e algumas já chegaram ao Brasil. O grande objetivo do volume II, é dar continuidade as discussões acerca da infecção causada pelo vírus SARS-CoV-2. Mesmo após um ano e meio de estudos, debates e publicações pela comunidade acadêmica e científica, muitos pontos ainda não foram alinhados na grande rede das informações sobre a COVID-19. A doença não somente afetou países que apresentavam todos os recursos necessários para seu enfrentamento, como também países que não estavam sequer preparados para o enfrentamento das dificuldades inerentes ao controle de suas doenças endêmicas.

Esta nova obra revisita pontos, conceitos e técnicas já discutidas, porém com novas abordagens levando à um contexto interdisciplinar, advindo da análise multiprofissional. As pesquisas continuam se aprofundando e caminhando na medida em que novos pontos surgem dentro dos diferentes contextos políticos, sociais, econômicos, culturais e de saúde, onde todos os desafios de um levantamento e conhecimento baseado em evidências corroboram com análises críticas de processos clínicos, psicossociais e ambientais.

Nesse segundo volume trazemos a luz as novas análises dos mecanismos relacionados a fisiopatologia da infecção pelo SARS-CoV-2, bem como atualizações referentes aos mecanismos imunológicos, genéticos, farmacológicos, protocolos clínicos, a relação com infecções e as interações do vírus com diferentes tecidos e órgãos. Os capítulos trazem ainda o ponto de vista diante das relações do direito, da ética, bioética e biossegurança, além dos quesitos relacionados com a formação profissional dentro do contexto pandêmico.

Procuramos apresentar algumas respostas sobre a interação do vírus com o corpo humano e as consequências relacionadas a processo da infecção levando em consideração a presença das novas variantes já identificadas tanto no Brasil quanto no mundo e ainda

as atualizações referentes aos processos de imunização coletiva e o impacto referente a imunoprevenção coletiva. As questões sociais também abordadas nestes capítulos nos trazem luz a realidade do contexto vivenciado na atualidade trazendo experiências dentro dos cenários do ensino e das práticas que perpassam pelos conceitos do direito do indivíduo e da discussão sobre as desigualdades presentes nas sociedades.

Novas abordagens foram acrescentadas neste volume, haja vista a necessidade e urgência de se conversar sobre situações e consequências relacionadas ao contexto de Pandemia, que afetem não somente diretamente o indivíduo, como a comunidade como um todo. As pesquisas e discussões promovidas na comunidade científica em seus aspectos biológicos e sociais trazem consigo o maior entendimento sobre os processos relacionados à infecção pela COVID-19, entretanto não extingue a necessidade de estudos acerca de novas e velhas perguntas. As consequências da infecção a longo prazo ainda são pouco compreendidas; e buscamos novos caminhos a serem trilhados para responder novas questões, que surgem todos os dias, não somente no contexto biológico, mas também questões sociais envolvidas com o contexto pandêmico.

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1..... 1

ATUALIZAÇÃO DOS MECANISMOS IMUNOLÓGICOS NA COVID-19

Livia Mattos Martins

Bianca Magnelli Mangiavacchi

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3072104111>

CAPÍTULO 2..... 13

FATORES GENÉTICOS E EPIGENÉTICOS RELACIONADOS À COVID-19

Claudia Caixeta Franco Andrade Coléte

Livia Mattos Martins

Paula Magnelli Mangiavacchi

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3072104112>

CAPÍTULO 3..... 26

FORMAÇÃO MÉDICA EM TEMPOS DE PANDEMIA DA COVID-19: QUAIS AS MUDANÇAS E AS ESTRATÉGIAS

Olavo Ferreira Nunes

Fernando Basílio dos Santos

Fernanda Castro Manhães

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3072104113>

CAPÍTULO 4..... 36

UM DIÁLOGO ENTRE TÊMIS E HIGÉIA: PENSAR OS OBSTÁCULOS EMERGENTES NA PROMOÇÃO DO DIREITO À SAÚDE EM TEMPOS DE PANDEMIA DA COVID-19 NO CENÁRIO BRASILEIRO

Tauã Lima Verdun Rangel

Fernanda Santos Curcio

Hugo Montesano Veríssimo da Costa

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3072104114>

CAPÍTULO 5..... 52

ÉTICA EM PESQUISA E INTEGRIDADE CIENTÍFICA NA PANDEMIA SARS-COV-2 (COVID-19): QUESTÕES E PERSPECTIVAS SOBRE A ATUAÇÃO DOS COMITÊS DE ÉTICA EM PESQUISA

Clara dos Reis Nunes

Fernanda Santos Curcio

Tháís Rigueti Brasil Borges

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3072104115>

CAPÍTULO 6..... 68

BIOSSEGURANÇA: A IMPORTÂNCIA DA ATUALIZAÇÃO DE PERITOS PARA O

ENFRENTAMENTO DA COVID-19

Nadir Francisca Sant'Anna
Rafael Gomes Corrêa Silva
Rubya Ignês Vilela de Andrade Silva
Carla Teixeira de Rezende
Evandro Mário Lorens

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3072104116>

CAPÍTULO 7..... 82

LIÇÕES DA PANDEMIA PARA UMA BIOÉTICA DA RESPONSABILIDADE

João Carlos de Aquino Almeida
Daniel Marcio Amaral Ferreira do Valle
Rafaela Batista Carvalho de Pina

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3072104117>

CAPÍTULO 8..... 95

PANDEMIA E A QUESTÃO DE GÊNERO: QUEM SÃO AS PROFISSIONAIS DE SAÚDE NA LINHA DE FRENTE DA PANDEMIA EM BOM JESUS DO ITABAPOANA, RJ?

Ana Paula Borges de Souza
Fernanda Castro Manhães

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3072104118>

CAPÍTULO 9..... 105

INTERSECÇÕES EM CENÁRIO PANDÊMICO: LINHAS QUE SE INTERCRUZAM NO ACIRRAMENTO DAS DESIGUALDADES EM TEMPOS DE COVID-19

Fernanda Santos Curcio
Hugo Montesano Veríssimo da Costa
Tauã Lima Verdun Rangel
Bianca Magnelli Mangiavacchi
Ravena de S. Zanon Dellatorre

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3072104119>

CAPÍTULO 10..... 122

MARCADORES INFLAMATÓRIOS NA DEPRESSÃO E COVID-19 E A RELAÇÃO COM A IMUNIDADE: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Maria de Lourdes Ferreira Medeiros de Matos
Alcemar Antônio Lopes de Matos

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.30721041110>

CAPÍTULO 11 133

BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA, EIXO GASTROINTESTINAL-SNC E INFECÇÃO PELO SARS-COV2

Andrea Cristina Vetö Arnholdt

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.30721041111>

CAPÍTULO 12..... 143

COINFEÇÕES E SOBREINFEÇÕES MICROBIANAS EM PACIENTES COM COVID-19

Antonio Neres Norberg
Paulo Roberto Blanco Moreira Norberg
Paulo Cesar Ribeiro
Fabiano Guerra Sanches
Nadir Francisca Sant'Anna

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.30721041112>

CAPÍTULO 13..... 156

INFECÇÃO TRANSPLACENTÁRIA POR COVID-19: QUAIS AS POSSIBILIDADES?

Ademir Hilário de Souza
Bianca Magnelli Mangiavacchi
Fernanda Castro Manhães

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.30721041113>

CAPÍTULO 14..... 165

PRÁXIS DA FISIOTERAPIA NA SINDEMIA POR COVID-19: CONTEXTUALIZAÇÃO E PROGNÓSE

Cléia Maria dos Santos Pereira
Ingrid Jardim de Azeredo Souza Oliveira
José Tadeu Madeira de Oliveira
Mabel Carneiro Fraga
Rogério Pinto de Lima
Sirlene dos Santos Ribeiro
Mércia Ferreira de Souza

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.30721041114>

CAPÍTULO 15..... 180

A PESSOA COM DEFICIÊNCIA VISUAL NO CONTEXTO DA PANDEMIA DO COVID-19

Eliana Leite Assis Figueiredo
Fábio Brandolin
Ingrid Jardim de Azeredo Souza Oliveira
João Ricardo Melo Figueiredo
José Tadeu Madeira de Oliveira
Marcia Lins Abade

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.30721041115>

CAPÍTULO 16..... 189

AVANÇO DA IMUNIZAÇÃO CONTRA SARS-CoV-2 E O IMPACTO NO CONTROLE DA DISSEMINAÇÃO DAS NOVAS VARIANTES

Leandro de Oliveira Santos

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.30721041116>

SOBRE OS AUTORES	206
SOBRE OS ORGANIZADORES	211

BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA, EIXO GASTROINTESTINAL-SNC E INFECÇÃO PELO SÂRS-COV2

Data de aceite: 16/09/2021

Data da Submissão: 30/07/2021

Andrea Cristina Vetö Arnholdt

Laboratório de Biologia do Reconhecer, Centro de Biociências e Biotecnologia, Universidade Estadual do Norte Fluminense – Campos dos Goytacazes – RJ

CV: <http://lattes.cnpq.br/4091439444304434>

ID Lattes: 4091439444304434

<http://orcid.org/0000-0003-3620-573X>

RESUMO: A infecção pandêmica causada pelo vírus Sars-CoV-2, a COVID-19 apresenta uma diversidade significativa de sintomas. Estes sintomas são inicialmente restritos as vias aéreas, uma vez que a contaminação se dá por aerossol contendo o vírus. Contudo, gradativamente estudos controlados, de coortes adequados e com *n* cada vez ampliados, tem apontado o comprometimento do sistema nervoso central (SNC) em cerca de 50% dos indivíduos internados. Indivíduos que desenvolvem a síndrome respiratória aguda característica da COVID-19 severa, podem apresentar algum envolvimento neurológico leve como dores de cabeça, tontura, confusão mental, ou sintomas mais graves como isquemias vasculares hemorrágicas e não hemorrágicas, episódios de agravamento de demência e de esquizofrenia. Neste capítulo faremos uma revisão dos dados disponíveis na literatura científica internacional, focando nas possíveis rotas de infecção do sistema nervoso central (SNC) pelo Sars-CoV-2, que justifiquem a sintomatologia

observada em indivíduos com o que tem sido chamado de neuro-COVID-19. São alguns os mecanismos propostos para a entrada do vírus no SNC. Citaremos aqui i) via fluido cérebro espinhal; ii) via trans sináptica de espalhamento viral e iii) via transporte facilitado ou “cavalo de Troia”, que pode ser subdividido naquele promovido por células leucocitárias sequestradas pelo patógeno, ou ainda por exossomos contendo virions ou seu material genético. Nos ateremos neste capítulo principalmente aos mecanismos que permeiam a ruptura da barreira hematoencefálica (BHE) e a utilização do eixo cérebro-trato gastrointestinal.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19, ACE2, CD147, BHE, cavalo de Tróia, Sars-CoV-2

BLOOD BRAIN BARRIER AND BRAIN-GASTROINTESTINAL AXIS AND SARS-COV2 INFECTION

ABSTRACT: The pandemic infection caused by Sars-Cov-2 virus, known as COVID-19 shows a vast plethora of symptoms. Initially restricted to the individual airway system, controlled studies with significant *ns* have been pointed to central nervous system (CNS) involvement in approximate 50% of the mild and severe manifestations of COVID-19. Symptoms vary from headaches, anosmia, ageusia, mental confusion, encephalitis, hemorrhagic and non-hemorrhagic ischemic processes, dementia and even schizophrenia. This chapter will review data and hypothesis available at the international scientific literature gathered to the moment, aiming routes used by Sars-Cov-2 to reach and infect the CNS, that would validate the symptoms of neuro-COVID-19. Three main

mechanisms for Sars-Cov-2 spread to CNS are proposed will be discussed herein: i) via spinal brain fluid; ii) via trans synaptic and iii) via facilitated transport known as “Trojan horse”, that can be performed by infected leukocytes hijacked by the virus to break the blood brain barrier (BBB), or through exosomes carrying virions or viral genome. This chapter will be detailing mainly the mechanisms which involve the rupture of BBB and the brain-gastrointestinal axis.

KEYWORDS: COVID-19, ACE2, CD147, BHE, Trojan horse, Sars-CoV-2

INTRODUÇÃO

Desde a sua declaração como infecção pandêmica, a Covid-19, causada pelo vírus Sars-CoV-2, infectou 187.296.646, causando 4.046.470 mortes em aproximadamente 216 países em torno do globo, segundo dados da OMS (WHO, 15 jul. 2021, disponível em <<https://covid19.who.int/>>). Em sua maioria os indivíduos acometidos podem ser assintomáticos, desenvolverem sintomas de leves a moderados, de 2 a 14 dias de duração, com quadros de febre, tosse seca, diarreia, fadiga, anosmia e algesia; não necessariamente desenvolvendo todos estes sintomas simultaneamente. Já os indivíduos que apresentam sintomas severos, de 5 a 30% dos indivíduos, desenvolvem uma pneumonia atípica chamada de síndrome respiratória aguda. É possível hoje identificarmos componentes do sistema imunitário responsável por este quadro crítico, principalmente a intensa liberação de IL-1 β e IL-6, além de outras como IL-7, IL-10, TNF α , MIP1 α , MCP1 e proteína C-reativa, culminando no que é conhecido como tempestade de citocinas. O comportamento do sistema imunitário frente ao Sars-Cov-2 é abordado em outro capítulo deste livro. Neste capítulo nos atermos as vias de dispersão da infecção pelo Sars-Cov-2 para o Sistema Nervoso Central (SNC), os mecanismos de quebra da barreira hemato encefálica (BHE), e as consequências da invasão deste órgão imunoprivilegiado. Um órgão imunoprivilegiado é aquele onde as reações imunológicas obedecem a um padrão de ativação diferenciado, de maneira a conter possíveis reações exacerbadas que possam levar a danos extensos, com não reposição do tecido especializado e sim reposição por tecidos cicatriciais, com perda de função de pequenas ou vastas extensões daquele órgão.

Os coronavírus (CoVs) pertencem a subfamília Orthocoronaviridae; ordem Nidoviridales, família Coronaviridae (Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses, 2020). São vírus de RNA fita simples de sentido positivo, que é envolvido por uma nucleoproteína (N), proteínas de envelope (E) e de glicoproteínas de matriz (M ou do tipo E1) que são inseridas em uma camada lipídica da célula hospedeira. Há ainda a proteína S (de Spike) que forma homodímeros inseridos nesta membrana, e que possui um sítio de ligação com o receptor para a enzima conversora de angiotensina II, a proteína ACE2 (Ashraf et al., 2021). Esta proteína é amplamente distribuída em diversos tecidos do organismo, principalmente nas vias aéreas inferiores, no sistema gastrointestinal, no SNC e em alguns órgãos sensoriais como bulbos olfativos, parte do sistema nervoso periférico (SNP). A Spike possui duas subunidades, a S1 e S2 e quando

ligadas ao domínio peptidase da ACE2 promove a endocitose. Para que haja a fusão de membranas e endocitose, há a necessidade da ação da serino-protease TMPRSS2, que cliva S1 de S2 após a ligação a ACE2 (Hoffmann et al., 2020; Walls et al., 2020; Benton et al., 2020). Também tem sido proposta a participação de outras furino-converstases (Bestle et al., 2020) em nível de membrana ou de catepsinas B e L, que são cisteíno-proteases já em compartimentos endocíticos intracelulares (Liu et al., 2020).

COMO O SARS-COV2 ATINGE O CNS

São alguns os mecanismos propostos para a entrada do vírus no SNC. Citamos aqui i) via fluido cérebro espinhal; ii) via trans sináptica de espalhamento viral e iii) via transporte facilitado ou “cavalo de Troia”, que pode ser subdividido naquele promovido por células leucocitárias sequestradas pelo patógeno, ou ainda por exossomos contendo virions ou seu material genético. Nos ateremos neste capítulo principalmente aos mecanismos que permeiam a ruptura da barreira hematoencefálica (BHE).

TRANSPORTE DO SARS-COV-2 VIA FLUIDO CÉREBRO ESPINHAL

A circulação do fluido cérebro espinhal (FCE) ocorre por meio de um fluxo direcional e de um movimento pulsátil em todo o cérebro envolvendo troca de fluido entre sangue dos capilares, do fluido intersticial e o próprio (FCE) (Rahimi e Woehrer, 2017). Tem sido proposto que o Sars-CoV-2 atinja o SNC através do FCE e altere a expressão de genes no plexo corióide, aumentando a expressão de MMP-9, MMP-8 e ICAM-1, além de citocinas como TNF α , IL-1 β entre outras, promovendo um ambiente pro-inflamatório capaz de alterar a função neuronal (Pellegrini et al., 2020; Maury et al., 2021).

TRANSPORTE TRANS SINÁPTICO DO SARS-COV-2

A via aérea de entrada do Sars-Cov-2 dá acesso a terminações nervosas periféricas como os nervos olfatório, gustativo, trigêmeo e vago, através dos quais o vírus atingiria o tronco cerebral, disseminando a infecção para o SNC. A utilização de mecanismos de exocitose/endocitose de vesículas em terminações sinápticas, bem como o movimento anterógrado/retrógrado axonal tem sido demonstrado para outros vírus como o vírus da raiva e outros tipos de CoVs (Li et al., 2020). Além disso, em camundongos (Bilinska et al., 2020), em primatas não humanos e humanos (Brann et al., 2020) é demonstrada a presença de ACE2 e TMPRSS2 no epitélio olfativo e no bulbo olfativo, permitindo que o vírus entre nestas células e se replique, podendo manter-se neste sítio e a partir do nervo olfatório atingir o tronco cerebral. A carga viral no bulbo olfatório no início da infecção seria responsável pela anosmia verificada em parte da população infectada.

O nervo vago é apontado como um facilitador da dispersão do Sars-CoV-2, uma vez que transita do pescoço e tórax até o pulmão e intestino, ligando-os ao cérebro, formando o importante eixo pulmão-intestino-cérebro. Sendo o pulmão um dos principais reservatórios do Sars-CoV-2, a dispersão do vírus através deste eixo é apontada como importante via de acesso ao SNC; e em momentos diferentes da infecção podem ser observados sintomas gastrointestinais além dos pulmonares, com possíveis afecções neurológicas de variadas severidades (Breit et al., 2018). O trato gastrointestinal é innervado por cinco classes de neurônios: neurônios entéricos intrínsecos, neurônios aferentes vagais, neurônios eferentes espinhais, parassimpáticos eferentes e simpáticos eferentes; sendo considerado este órgão uma extensão do cérebro. É sabido que células epiteliais intestinais do íleo e do cólon expressam ambos ACE2 e TMPRSS2, sendo permissivas a entrada e replicação do vírus (Burgueño et al., 2020; Lamers et al., 2020). O trato gastrointestinal e as vias aéreas são órgãos mucosos revestidos por rica microbiota, que afeta diretamente o eixo pulmão-intestino-cérebro (Foster et al., 2013), o que pode em consequência afetar a disponibilidade destes receptores e os diferentes prognósticos da Covid-19 em grupos de pacientes (Dhar e Mohanty, 2020).

QUEBRA DA BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA E ENTRADA DO SARS-COV-2

A BHE é formada por uma estrutura de células endoteliais especializadas chamadas BEC, unidas por junções ocludentes, compostas por diversas proteínas como ZO, ocludinas e claudinas (Huang et al., 2020). Adjacentes a esta camada endotelial especializada estão pericitos, astrócitos, células da micróglia, neurônios e oligodendrócitos. Estas células em conjunto desempenham diversas funções regulatórias sobre a permeabilidade da BHE a moléculas, células e patógenos. Funcionam como uma estrutura hoje chamada de Unidade Neurovascular (UNV) (Iadecola, 2017).

Células do sistema imunitário são capazes de atravessar a BHE em situações de homeostase, sem causar dano, quebra ou rompimento desta. Contudo, inflamações sistêmicas são capazes de afetar esta UNV. Citocinas como IL-1 β , IL-6, TNF α e MIP α quando liberadas de forma sistêmica, como em casos severos de síndrome respiratória aguda causados pelo Sars-CoV2, alteram a função da UNV. São aumentados o influxo de macrófagos periendothelias, que terão expressas em sua membrana metaloproteinasas de matriz em maior número, como a MMP-9 e outras enzimas capazes de romper as junções ocludentes da BHE. Tais leucócitos, estando infectados, irão levar este patógeno ao SNC, e propagar a infecção a este órgão imunoprivilegiado. Este mecanismo é conhecido como entrada facilitada, e tais células funcionarão como cavalos de Tróia (Figura 1).

Nosso grupo tem descrito detalhes do mecanismo “cavalo de Troia” quando da infecção por *Toxoplasma gondii*, parasita unicelular causador da toxoplasmose (Da Gama

et al., 2004, Seipel et al, 2010, Schuindt et al, 2011; Brasil et al, 2018). Macrófagos murinos infectados com *T. gondii* tem a expressão de MT-MMP1, ADAM10 e MMP-9 em sua superfície, além de secretarem complexos CD44/MMP-9 em seu entorno em sua forma ativa enzimaticamente, que seriam capazes de clivar as ocludinas, claudinas e ZOs, e assim atravessar a BHE. Este paralelo pode ser feito para leucócitos infectados pelo Sars-Cov-2. Interessantemente, demonstramos recentemente que a infecção por *T. gondii* promove o aumento da expressão de CD147, também conhecida como basigina ou EMMPRIN, após 7 dias de infecção oral com cistos teciduais (Brasil et al., 2021). Tal expressão encontra-se aumentada tanto no sítio de entrada, íleo, quanto em sítios secundários de dispersão do parasita, como no pulmão. Há relatos de que o CD147 sirva como um receptor alternativo para a entrada do Sars-CoV-2, uma vez que células linfoides, mieloides, epiteliais e neuronais em estado ativado no SNC expressam grandes quantidades desta molécula (Wang et al., 2020).

Outra forma de dispersão através de “cavalos de Troia” é pela utilização de exossomos. Estes são vesículas sinalizadoras contendo uma grande diversidade de moléculas em seu interior, refletindo o estado da célula do qual são derivadas, apresentando em sua bicamada lipídica receptores e em seu interior miRNAs, ssRNA e DNA virais, ou ainda patógenos íntegros como vírus, bactérias e protozoários unicelulares. Carregam ainda uma plethora de moléculas sinalizadoras como citocinas e DAMPS (damage associated molecular patterns – padrões moleculares associados a dano), capazes de alterar o ambiente pericelular das células alvo, infectá-las e ativá-las a produção de outras citocinas. Esse mecanismo de transferência tem sido demonstrado para vírus como HIV-1, HCV, EBV entre outros, e é proposto para Sars-Cov-2 (Hassanpour et al., 2020). Há também a proposição que o vírus promova a sua saída das células infectadas em outros tecidos através de exossomas e ao atingir a BHE via hematogênica, promova a transcitose através de células da UNV (Saint-Pol et al., 2020).

As próprias BEC e astrócitos podem ser infectadas pelo Sars-CoV-2, nas quais os receptores TLR-7 e TLR-8, localizados na membrana dos endolisossomos, reconhecem o ssRNA viral e ativam a produção em nível local de citocinas pró e antiinflamatórias (IL1 β , IL-6, TNF α , IL-10 entre outras) e quimiocinas que atrairão macrófagos, neutrófilos e linfócitos T, caracterizando a quebra da BHE, com consequências severas para o SNC (Escartin et al., 2019; Vargas et al., 2020). Astrogliose e microgliose promovem amplificação da quebra da BHE e macrófagos e outros leucócitos atingem do SNC e SNP como bulbo olfatório, plexo corióide, córtex cerebral, tálamo, hipotálamo e outras áreas do SNC (Hassanpour et al., 2020).

Astrócitos e micróglia ativados, seja pela presença efetiva do Sars-CoV-2 ou ela hiperinflamação sistêmica, contribuem significativamente para a amplificação da tempestade de citocinas intracerebral e da quebra da BHE. Astrócitos infectados expressam VEGF-A que

promove a expressão de eNOS nas células endoteliais da BHE, o que por sua vez leva a diminuição da expressão de claudina-5 (Varga et al., 2020). Já a micróglia pode seguir dois caminhos de ativação, M1 e M2. M1 expressando um perfil pró inflamatório, ativado a partir de TLR4 e componentes de IRGs, produzindo GM-CSF, COX2, TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-12, além das quimiocinas CCL2 e CXCL10, que promovem a diminuição da expressão de claudina-5, ZO-1 e ZO-2, e transportadores como Pgp. Toda essa alteração favorece o tráfego de células do sistema imunitário, principalmente monócitos e macrófagos. Num segundo momento micróglia do tipo M2 promove a síntese de citocinas anti-inflamatórias e de moléculas reparadoras do tecido injuriado, contribuindo para a reconstituição da BHE (revisado por Huang X Hussein 2020).

Como citado anteriormente, inflamações sistêmicas agudas afetam muitas vezes a integridade da NVU através da tempestade de citocinas promovida como no caso da infecção por Covid-19. Células epiteliais do trato gastrointestinal expressam TLR4, que são da família Toll de receptores de padrão, que além da ACE2, servem como receptor para a entrada de Sars-CoV-2 na célula. Llorens e colaboradores (2021) traçam um paralelo entre o aumento da molécula zonulina em razão da indução da síntese de citocinas pro-inflamatórias pela ativação via TLR4. Zonulina promove o desacoplamento das proteínas da junção ocludente, causando a abertura da barreira intestinal, de maneira PAR2 dependente. Tanto zonulina quanto PAR2 estão também presentes no cérebro, e sua ativação leva a quebra da BHE através do mesmo mecanismo, envolvendo a ativação das células via TLR4 e produção de citocinas proinflamatórias, dentre elas IL-6. Curiosamente, o promotor do gene de zonulina está sob a ação da IL-6 (Oliveiro S, Cortese, 1989). Mais uma vez o eixo pulmão-intestino-cérebro conecta as respostas ao Sars-Cov-2. O prognóstico de indivíduos com sintomatologia gastrintestinal grave mostra estreita relação com acometimentos neurodegenerativos severos.

CONCLUSÕES

Neste capítulo nos ativemos as diversas vias pelas quais o Sars-CoV-2 é disseminado para o SNC. Particularmente aos seus efeitos na quebra da BHE e na ação sobre a UNV. Em conjunto, a disfunção inicial das células que compõem a UNV, como células endoteliais, astrócitos e micróglia, pode ser responsável pelos sintomas neurológicos leves como dores de cabeça, distúrbios olfatórios e gustativos, bem como de maior severidade, como AVCs isquêmicos ou hemorrágicos. Verificamos que as distúrbios do trato gastrointestinal podem estar intimamente ligadas aos efeitos no SNC. Vimos também que a tempestade de citocinas a princípio sistêmica, pode ser uma das causas do rompimento da BHE, promovendo agora uma amplificação desta tempestade no SNC. Não citamos aqui estudos relatando os percentuais das diferentes manifestações de acometimento do SNC, pois os estudos casuísticos com números significativos de pacientes ainda são poucos e não

concordantes na literatura.

AGRADECIMENTOS

Agradeço o trabalho de arte apresentado aqui, realizado por Ricardo Abílio de Abreu. Agradeço ao suporte dado pelo CNPq 309481/2010-4 e 472133/2010; e a FAPERJ pelos auxílios E-26 111.522/2010 e E-26 110.562/2010.

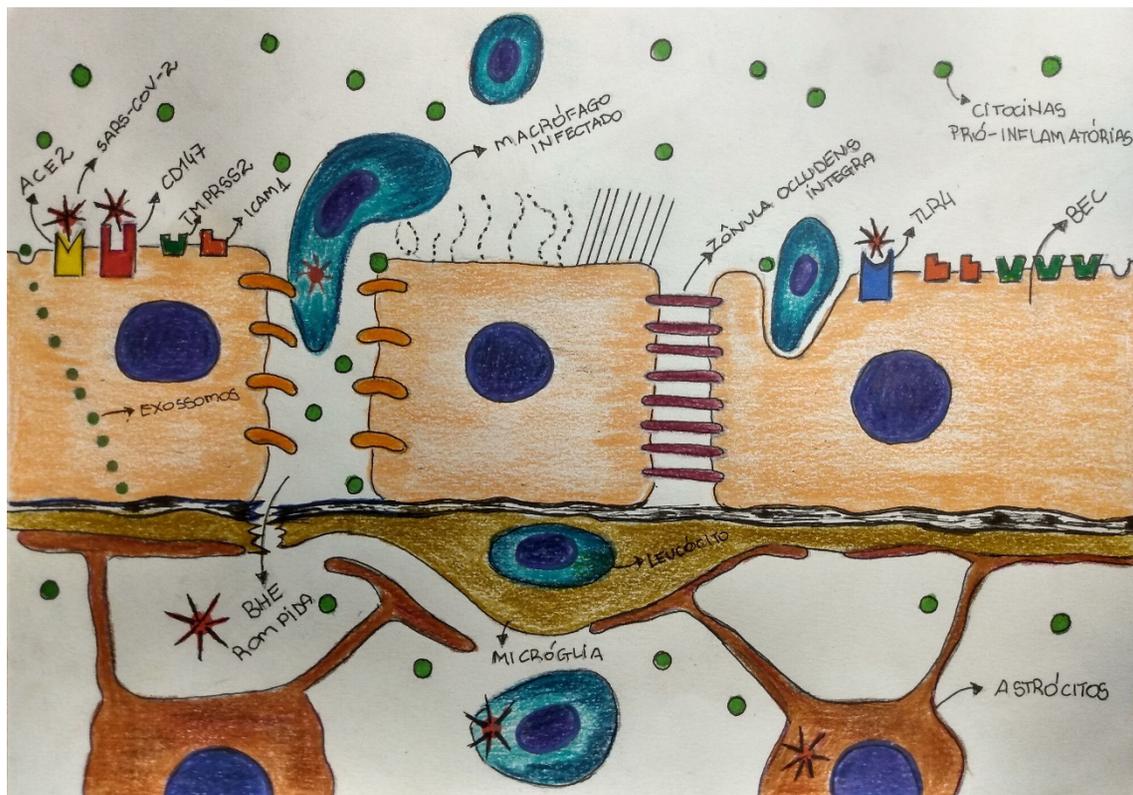


Figura 1. Entradas do Sars-CoV-2 através da Barreira Hemato-Encefálica (BHE). Esta arte demonstra a entrada do vírus Sars-CoV-2 através dos receptores ACE2 com o auxílio de TMRSS2, do receptor CD147 e do receptor TLR4, expressos na BEC (brain epithelial cell – célula epitelial cerebral). É ressaltado o mecanismo de “cavalo de Tróia” através de macrófagos infectados pelo Sars-CoV-2, rompendo a zona ocludens através de suas MMPs, ou através de exossomos contendo virions ou material genético do vírus. Citocinas pró-inflamatórias aumentam a expressão destas moléculas nas BECs, e agem sobre os macrófagos aumentando suas MMPs. Uma vez rompida a BHE, células da micróglia e astrócitos podem ser infectadas e/ou ativadas, favorecendo a entrada de outros leucócitos, causando uma tempestade de citocinas no SNC.

REFERÊNCIAS

Ashraf UM, Abokor AA, Edwards JM, Waigi EW, Royfman RS, Hasan SA, Smedlund KB, Hardy AMG, Chakravarti R, Koch LG. **SARS-CoV-2, ACE2 expression, and systemic organ invasion.** *Physiol Genomics.* 2021 Feb 1;53(2):51-60

Benton DJ, Wrobel AG, Xu P, Roustan C, Martin SR, Rosenthal PB, Skehel JJ, Gamblin SJ. **Receptor binding and priming of the spike protein of SARS-CoV-2 for membrane fusion.** *Nature.* 2020 Dec;588(7837):327-330

Bestle D, Heindl MR, Limburg H, Van Lam van T, Pilgram O, Moulton H, Stein DA, Harges K, Eickmann M, Dolnik O, Rohde C, Klenk HD, Garten W, Steinmetzer T, Böttcher-Friebertshäuser E. **TMPRSS2 and furin are both essential for proteolytic activation of SARS-CoV-2 in human airway cells.** *Life Sci Alliance.* 2020 Jul 23;3(9):e202000786.

Bilinska K, Jakubowska P, Von Bartheld CS, Butowt R. **Expression of the SARS-CoV-2 Entry Proteins, ACE2 and TMPRSS2, in Cells of the Olfactory Epithelium: Identification of Cell Types and Trends with Age.** *ACS Chem Neurosci.* 2020 Jun 3;11(11):1555-1562.

Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C, Lipovsek M, Van den Berge K, Gong B, Chance R, Macaulay IC, Chou HJ, Fletcher RB, Das D, Street K, de Bezieux HR, Choi YG, Risso D, Dudoit S, Purdom E, Mill J, Hachem RA, Matsunami H, Logan DW, Goldstein BJ, Grubb MS, Ngai J, Datta SR. **Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia.** *Sci Adv.* 2020 Jul 31;6(31):eabc5801.

Brasil TB, Freire-de-Lima CG, Morrot A and Arnholdt ACV. 2018. **Host-Toxoplasma gondii Coadaptation Leads to Fine Tuning of the Immune Response.** *Front. Immunol.* <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01080>

Breit S, Kupferberg A, Rogler G, Hasler G. **Vagus Nerve as Modulator of the Brain-Gut Axis in Psychiatric and Inflammatory Disorders.** *Front Psychiatry.* 2018 Mar 13;9:44.

Burgueño JF, Reich A, Hazime H, Quintero MA, Fernandez I, Fritsch J, Santander AM, Brito N, Damas OM, Deshpande A, Kerman DH, Zhang L, Gao Z, Ban Y, Wang L, Pignac-Kobinger J, Abreu MT. **Expression of SARS-CoV-2 Entry Molecules ACE2 and TMPRSS2 in the Gut of Patients With IBD.** *Inflamm Bowel Dis.* 2020 May 12;26(6):797-808

Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. **The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2.** *Nat Microbiol.* 2020 Apr;5(4):536-544

Da Gama LM, Ribeiro-Gomes FL, Guimarães U Jr, Arnholdt AC. **Reduction in adhesiveness to extracellular matrix components, modulation of adhesion molecules and in vivo migration of murine macrophages infected with Toxoplasma gondii.** *Microbes Infect.* 2004 Nov;6(14):1287-96

Dhar D, Mohanty A. **Gut microbiota and Covid-19- possible link and implications.** *Virus Res.* 2020 Aug;285:198018

Escartin C, Guillemaud O, Carrillo-de Sauvage MA. **Questions and (some) answers on reactive astrocytes.** *Glia.* 2019 Dec;67(12):2221-2247

Foster JA, McVey Neufeld KA. **Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression.** *Trends Neurosci.* 2013 May;36(5):305-12.

Hassanpour M, Rezaie J, Nouri M, Panahi Y. **The role of extracellular vesicles in COVID-19 virus infection.** *Infect Genet Evol.* 2020 Nov;85:104422. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104422.

Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. **SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor.** *Cell.* 2020 Apr 16;181(2):271-280.

Huang X, Hussain B, Chang J. **Peripheral inflammation and blood-brain barrier disruption: effects and mechanisms.** *CNS Neurosci Ther.* 2021 Jan;27(1):36-47.

Iadecola C. **The Neurovascular Unit Coming of Age: A Journey through Neurovascular Coupling in Health and Disease.** *Neuron.* 2017 Sep 27;96(1):17-42.

Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, Knoops K, Puschhof J, Breugem TI, Ravelli RBG, Paul van Schayck J, Mykytyn AZ, Duimel HQ, van Donselaar E, Riesebosch S, Kuijpers HJH, Schipper D, van de Wetering WJ, de Graaf M, Koopmans M, Cuppen E, Peters PJ, Haagmans BL, Clevers H. **SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes.** *Science.* 2020 Jul 3;369(6499):50-54.

Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. **The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients.** *J Med Virol.* 2020 Jun;92(6):552-555.

Liu T, Luo S, Libby P, Shi GP. **Cathepsin L-selective inhibitors: A potentially promising treatment for COVID-19 patients.** *Pharmacol Ther.* 2020 Sep;213:107587.

Llorens S, Nava E, Muñoz-López M, Sánchez-Larsen Á, Segura T. **Neurological Symptoms of COVID-19: The Zonulin Hypothesis.** *Front Immunol.* 2021 Apr 26;12:665300.

Maury A, Lyoubi A, Peiffer-Smadja N, de Broucker T, Meppiel E. **Neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 and other coronaviruses: A narrative review for clinicians.** *Rev Neurol (Paris).* 2021 Jan-Feb;177(1-2):51-64.

Pellegrini L, Albecka A, Mallery DL, Kellner MJ, Paul D, Carter AP, James LC, Lancaster MA. **SARS-CoV-2 Infects the Brain Choroid Plexus and Disrupts the Blood-CSF Barrier in Human Brain Organoids.** *Cell Stem Cell.* 2020 Dec 3;27(6):951-961.e5.

Rahimi J, Woehrer A. **Overview of cerebrospinal fluid cytology.** *Handb Clin Neurol.* 2017;145:563-571.

Saint-Pol J, Gosselet F, Duban-Deweere S, Pottiez G, Karamanos Y. **Targeting and Crossing the Blood-Brain Barrier with Extracellular Vesicles.** *Cells.* 2020 Apr 1;9(4):851.

Schuindt SH, Oliveira BC, Pimentel PM, Resende TL, Retamal CA, DaMatta RA, Seipel D, Arnholdt AC. **Secretion of multi-protein migratory complex induced by Toxoplasma gondii infection in macrophages involves the uPA/uPAR activation system.** *Vet Parasitol.* 2012 May 25;186(3-4):207-15. doi: 10.1016/j.vetpar.

Seipel D, Oliveira BC, Resende TL, Schuindt SH, Pimentel PM, Kanashiro MM, Arnholdt AC. **Toxoplasma gondii infection positively modulates the macrophages migratory molecular complex by increasing matrix metalloproteinases, CD44 and alpha v beta 3 integrin.** *Vet Parasitol.* 2010 May 11;169(3-4):312-9.

Vargas G, Medeiros Geraldo LH, Gedeão Salomão N, Viana Paes M, Regina Souza Lima F, Carvalho Alcantara Gomes F. **Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and glial cells: Insights and perspectives.** *Brain Behav Immun Health.* 2020 Aug;7:100127

Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. **Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein.** *Cell.* 2020 Apr 16;181(2):281-292.e6.

Wang K, Chen W, Zhang Z, Deng Y, Lian JQ, Du P, Wei D, Zhang Y, Sun XX, Gong L, Yang X, He L, Zhang L, Yang Z, Geng JJ, Chen R, Zhang H, Wang B, Zhu YM, Nan G, Jiang JL, Li L, Wu J, Lin P, Huang W, Xie L, Zheng ZH, Zhang K, Miao JL, Cui HY, Huang M, Zhang J, Fu L, Yang XM, Zhao Z, Sun S, Gu H, Wang Z, Wang CF, Lu Y, Liu YY, Wang QY, Bian H, Zhu P, Chen ZN. **CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells.** Signal Transduct Target Ther. 2020 Dec 4;5(1):283.

WHO, 15 jul. 2021, disponível em <https://covid19.who.int/>



COVID 19:

SAÚDE E INTERDISCIPLINARIDADE

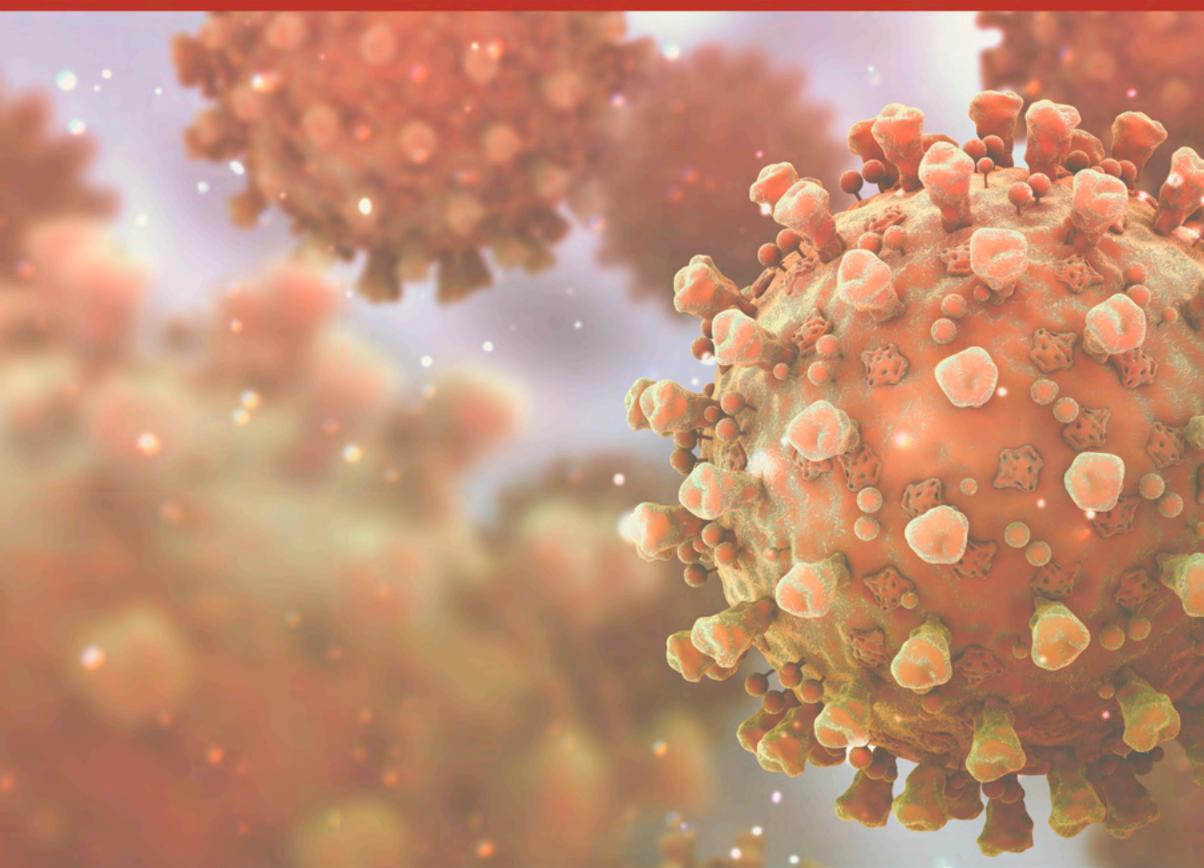
VOLUME II

www.atenaeditora.com.br 

contato@atenaeditora.com.br 

[@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora) 

www.facebook.com/atenaeditora.com.br 



COVID 19:

SAÚDE E INTERDISCIPLINARIDADE

VOLUME II

www.atenaeditora.com.br 

contato@atenaeditora.com.br 

[@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora) 

www.facebook.com/atenaeditora.com.br 