

DOENÇAS INFECTOCONTAGIOSAS E O CONTROLE DE INFECÇÃO HOSPITALAR: desafios em tempos de pandemia



Alexsandra Rossi
Marceli Diana Helfenstein Albeirice da Rocha
Patrícia Alves de Mendonça Cavalcante
Raimunda Maria Ferreira de Almeida
Wagner dos Santos Mariano



DOENÇAS INFECTOCONTAGIOSAS E O CONTROLE DE INFECÇÃO HOSPITALAR:

desafios em tempos de pandemia



Alexsandra Rossi

Marceli Diana Helfenstein Albeirice da Rocha

Patrícia Alves de Mendonça Cavalcante

Raimunda Maria Ferreira de Almeida

Wagner dos Santos Mariano



Atena
Editora

Ano 2021

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

Doenças infectocontagiosas e o controle de infecção hospitalar: desafios em tempos de pandemia

Diagramação: Natália Sandrini de Azevedo
Correção: Flávia Roberta Barão
Indexação: Gabriel Motomu Teshima
Revisão: Os autores
Organizadores: Alexssandra Rossi
Marceli Diana Helfenstein Albeirice da Rocha
Patrícia Alves de Mendonça Cavalcante
Raimunda Maria Ferreira de Almeida
Wagner dos Santos Mariano

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

D651 Doenças infectocontagiosas e o controle de infecção hospitalar: desafios em tempos de pandemia / Organizadoras Alexssandra Rossi, Marceli Diana Helfenstein Albeirice da Rocha, Patrícia Alves de Mendonça Cavalcante, et al. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2021.

Outros organizadores
Raimunda Maria Ferreira de Almeida
Wagner dos Santos Mariano

Formato: PDF
Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader
Modo de acesso: World Wide Web
Inclui bibliografia
ISBN 978-65-5983-606-2
DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.062211910>

1. Doenças infectocontagiosas. 2. Infecção hospitalar.
3. Pandemia. I. Rossi, Alexssandra (Organizadora). II. Rocha, Marceli Diana Helfenstein Albeirice da (Organizadora). III. Cavalcante, Patrícia Alves de Mendonça. IV. Título.
CDD 616.9

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

A pandemia da Covid-19 teve um impacto significativo no atendimento às demandas, ditas eletivas, dos serviços hospitalares. No HDT-UFT, um hospital especializado em doenças infectocontagiosas e referência para o atendimento de pessoas com doenças crônicas, isso não foi diferente. A necessidade de acompanhamento contínuo dos pacientes com HIV/AIDS e tuberculose, por exemplo, foi seriamente comprometida e adaptações nos atendimentos se fizeram necessárias para não deixar essa população vulnerável desassistida.

Os serviços eletivos sofreram essa redução por diversas razões, entre elas o medo de adquirir Covid-19 por parte dos pacientes com outros agravos, a necessidade de priorizar os atendimentos aos casos urgentes devido à equipe de saúde limitada, as dificuldades nos transportes dos pacientes de municípios vizinhos, dentre outras.

No HDT-UFT foi iniciado o plano de contingência para o enfrentamento à pandemia ainda quando não se havia confirmado nenhum caso da Covid-19 no Tocantins e ainda existiam dúvidas sobre a disseminação da doença. Como foi visto posteriormente, a doença se alastrou e apresentou picos de incidência que saturaram a capacidade instalada da rede de atenção à saúde.

Diante desse cenário, e com a experiência adquirida e compartilhada entre a equipe de gestão, colaboradores, professores e alunos, foi proposta a elaboração deste livro, constituindo-se como o terceiro livro produzido na instituição. É um material que retrata as rotinas de um hospital de doenças tropicais e os impactos sofridos com a chegada da pandemia.

A proposta foi a de trazer uma abordagem ampla, com as visões da gestão, das equipes multiprofissional e médica e dos diversos serviços especializados. A ideia ganhou força e ampliou seu escopo de abrangência, inserindo experiências de outros hospitais da Rede Ebserh e da Rede de Atenção à Saúde local.

Esperamos que, daqui a alguns anos, quando as próximas turmas de alunos chegarem sem ter tido a vivência nesses momentos, que este livro possa servir como uma fonte de consulta e inspiração. Precisamos compartilhar esse conhecimento, pois apesar de ter sido um período de muitos desafios, permitiu o crescimento profissional de toda a equipe.

Antônio Oliveira Dos Santos Junior
Superintendente do HDT-UFT

APRESENTAÇÃO

Num país de dimensões continentais, cuja população ultrapassou os 210.000.000 de habitantes e se aproxima de 600.000 mortos pela Covid-19, organizar e escrever um livro voltado ao estudo das doenças infectocontagiosas torna-se um desafio elogiável, dado às dificuldades enfrentadas pela população.

Esta obra retrata o momento atual, com mérito, vindo ao encontro dos interesses, chamando a atenção ao tratamento dado aos temas de saúde nele abordados, colocando o leitor em contato com a realidade brasileira e mundial. A revisão de literatura, acompanhando cada capítulo, permite aos interessados a busca de outras informações. Esta não é uma obra que encerra o assunto, mas como todo bom livro, abre caminhos para mais indagações científicas.

A comunidade universitária e a sociedade em geral percebem e reconhecem o desenvolvimento do Hospital de Doenças Tropicais (HDT), da Universidade Federal do Norte do Tocantins (UFNT). O HDT tem feito história no que tange à resposta que a comunidade espera no tocante à Pandemia da Covid-19. As reflexões trazidas neste livro são de excelência e manifestam a preocupação em realizar o melhor em prol da sociedade.

Para a UFNT é uma grata satisfação contar com o HDT e pesquisadores que desempenham e apresentam seus trabalhos, podendo contribuir no debate sobre a Pandemia e a saúde de forma mais ampla. A obra, “Doenças infectocontagiosas e o controle de infecção hospitalar: desafios em tempos de pandemia” mostra o cotidiano do Hospital, envolvendo os trabalhos desenvolvidos em consonância com o tripé universitário *Ensino, Pesquisa e Extensão*, nas áreas da saúde e interdisciplinar.

Além do ótimo trabalho assistencial, o Hospital busca, com esta obra, deixar registrados seus feitos e viabilizar o debate científico. Os artigos escritos apresentam as pesquisas e os debates realizados por profissionais, professores, técnicos administrativos e estudantes, preocupados com a saúde em geral, ainda mais neste momento de enfrentamento da pandemia, requerendo mais atenção por parte dos profissionais da saúde e sociedade em geral.

Os leitores certamente terão um ótimo referencial para se aprofundar em estudos voltados para doenças infectocontagiosas, em particular a Covid-19. Contarão com excelente aporte de bibliografias que acompanham o livro, se debruçando em mais estudos nesta área ou simplesmente elucidarão suas dúvidas, mesmo se não forem da área da saúde, mas se interessarem por tema tão profícuo.

Para finalizar, parabéns aos autores, organizadores e desejo ótima leitura a todos!

Prof. Dr. Airton Sieben

Reitor *Pró-tempore* da UFNT


SUMÁRIO

EIXO 1 – A VIGILÂNCIA DAS INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE E A RESISTÊNCIA BACTERIANA

CAPÍTULO 1..... 1

EPIDEMIOLOGIA DOS PACIENTES INTERNADOS COM SUSPEITA E/OU CONFIRMAÇÃO DE COVID-19 EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO NO NORTE DO TOCANTINS


Raimunda Maria Ferreira de Almeida
Alexsandra Rossi
Jáder José Rosário da Silva
Laércio de Sousa Araújo
Luis Fernando Beserra Magalhães
Patrícia Alves de Mendonça Cavalcante
Rogério Vitor Matheus Rodrigues
Marceli Diana Helfenstein Albeirice da Rocha

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0622119101>

CAPÍTULO 2..... 14

EPIDEMIOLOGIA DAS INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTENCIA À SAÚDE EM UM HOSPITAL DE DOENÇAS INFECTO-CONTAGIOSAS NO PERÍODO DE 2019 A 2020


Raimunda Maria Ferreira de Almeida
Alexsandra Rossi
Jáder José Rosário da Silva
Patrícia Alves de Mendonça Cavalcante
Marceli Diana Helfenstein Albeirice da Rocha

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0622119102>

CAPÍTULO 3..... 24

DESAFIOS NO CONTROLE DE INFECÇÃO HOSPITALAR EM UM HOSPITAL DE DOENÇAS INFECTO-CONTAGIOSAS NO PERÍODO PANDÊMICO

Luis Fernando Beserra Magalhaes
Jorlene da Silva Costa
Márcia Freitas Reis
Marcilon Silvério Ázara

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0622119103>

CAPÍTULO 4..... 35

MEDIDAS DE BIOSSEGURANÇA ODONTOLÓGICA EM TEMPOS DE PANDEMIA

Karina e Silva Pereira
Suzana Neres Soares
Thaise Maria França de Freitas

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0622119104>

CAPÍTULO 5..... 46

CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E EPIDEMIOLÓGICA DE CASOS MODERADOS DE COVID-19 NO NORTE DO TOCANTINS


Thaís Fonseca Bandeira
Cinthya Martins de Souza
Karina e Silva Pereira
Maria Izabel Gonçalves de Alencar Freire

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0622119105>

CAPÍTULO 6..... 57

EPIDEMIOLOGIA DA MENINGITE EM CRIANÇAS DE UM ESTADO BRASILEIRO: UMA ANÁLISE SOCIODEMOGRÁFICA


Henrique Danin Araújo Rosa
Jullya Alves Lourenço
Joaquim Guerra de Oliveira Neto

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0622119106>

CAPÍTULO 7..... 69

SUPERBACTÉRIAS E SUA RELAÇÃO COM A BANALIZAÇÃO, MAU USO DE ANTIBIÓTICOS E SUAS CONSEQUÊNCIAS

Gabrielle Pereira Damasceno
Ana Carolyne Moribe
Marcos Gontijo da Silva


 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0622119107>

EIXO 2 - A PANDEMIA DA COVID-19 E OS DESAFIOS ENFRENTADOS PELOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE NOS DIFERENTES CENÁRIOS E CONTEXTOS

CAPÍTULO 8..... 84

PERCEPÇÕES E VIVÊNCIAS DE ENFERMEIRAS SANITARISTAS DURANTE A PANDEMIA

Raimunda Maria Ferreira de Almeida
Marceli Diana Helfenstein Albeirice da Rocha

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0622119108>

CAPÍTULO 9..... 94

GESTÃO HOSPITALAR EM TEMPOS DE PANDEMIA: UM RELATO DE EXPERIÊNCIA

Satila Evelyn Figueiredo de Souza
Lívia Braga Vieira
Paulo da Silva Souza
Renata do Nascimento Soares
Karina e Silva Pereira


 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0622119109>

CAPÍTULO 10..... 102

A IMPLANTAÇÃO DO SUPORTE PSICOLÓGICO A PACIENTES COM COVID-19 E SEUS FAMILIARES EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

Ruy Ferreira da Silva

Marceli Diana Helfenstein Albeirice da Rocha

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06221191010>

CAPÍTULO 11 112

AÇÕES DO SERVIÇO DE PSICOLOGIA: OLHAR E A PRÁTICA PROFISSIONAL MEDIANTE O PACIENTE ACOMETIDO DA COVID-19

Ruy Ferreira da Silva

Nara Siqueira Damaceno

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06221191011>

CAPÍTULO 12..... 120

DIRETRIZES PARA O ATENDIMENTO ODONTOLÓGICO NO ENFRENTAMENTO À COVID-19

Karina e Silva Pereira

Suzana Neres Soares

Thaise Maria França de Freitas

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06221191012>

CAPÍTULO 13..... 129

O SERVIÇO DE NUTRIÇÃO DE UM HOSPITAL DO NORTE DO TOCANTINS NO ENFRENTAMENTO DA COVID-19: RELATO DE EXPERIÊNCIA DE UMA VISÃO HUMANIZADA

Genice Oliveira de Souza

Ticiane Nascimento Viana

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06221191013>

CAPÍTULO 14..... 139

EXPERIÊNCIAS DA EQUIPE DE ENFERMAGEM NA LINHA DE FRENTE DA COVID-19


Patricia Lima Mercês

Tallyta Barros Ribeiro

Rafael Coelho Noleto

Ana Kercia Rocha Costa

Lygya Monteiro Fonseca

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06221191014>

CAPÍTULO 15..... 151

O TRABALHO REMOTO E SEUS IMPACTOS SOCIOEMOCIONAIS

Karina e Silva Pereira

Satila Evelyn Figueredo de Souza

Thalita Costa Ribeiro

Lívia Braga Vieira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06221191015>

CAPÍTULO 16..... 162

OS DESAFIOS PARA O CME NO PROCESSAMENTO DE PRODUTOS PARA A SAÚDE UTILIZADOS NA ASSISTÊNCIA AOS PACIENTES COM COVID-19


Marcos Antonio Silva Batista
Carlos Nathanyel de Sousa Passos
Edielson Gomes Ribeiro
Francineide Borges Coelho
Maria Poliana Lima Reis
Renata Soares do Nascimento

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06221191016>

CAPÍTULO 17..... 172

O SERVIÇO SOCIAL DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO HDT-UFT: IMPACTOS E DESAFIOS DECORRENTES DA PANDEMIA DA COVID-19


Eliane Wanderley de Brito
Isabel Cristina Bento Maranhão
Lívia Braga Vieira
Kátia Menezes e Silva
Karla Rayane Alves da Silva
Satila Evely Figueiredo de Souza

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06221191017>

CAPÍTULO 18..... 186

O IMPACTO DA PANDEMIA NA ROTINA HOSPITALAR: UMA VISÃO INTERDISCIPLINAR


Ianne Melo da Silva
Thaís Fonseca Bandeira
Cínthya Martins de Souza

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06221191018>

CAPÍTULO 19..... 194

DESAFIOS NO DIAGNÓSTICO DA COVID-19: UMA ABORDAGEM FARMACÊUTICA

Rogério Fernandes Carvalho

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06221191019>

CAPÍTULO 20..... 203

PANDEMIA DAS DESIGUALDADES: REDESENHANDO SABERES E FAZERES NO CONTEXTO DA COVID-19

Kalline Maria Pinheiro da Silva
Francisca Marina de Souza Freire Furtado
Maria Danúbia Dantas de Carvalho


 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06221191020>

EIXO 3 - A SOBRECARGA DO SISTEMA DE SAÚDE E O ACOMPANHAMENTO DAS DOENÇAS INFECTOCONTAGIOSAS

CAPÍTULO 21.....217

O MANEJO DA HANSENÍASE EM TEMPOS DE PANDEMIA

Gilmara Cruz e Silva Lacerda
Maria da Guia Clementino Ferraz
Mayra de Almeida Xavier Alencar
Nadja de Paula Barros de Sousa
Thalita Costa Ribeiro

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06221191021>

CAPÍTULO 22.....228

IMPLANTAÇÃO E IMPLEMENTAÇÃO DO ATENDIMENTO A PESSOA ACOMETIDA POR COVID-19 EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DO ESTADO DO TOCANTINS


Maria da Guia Clementino Ferraz
Gilmara Cruz e Silva Lacerda
Nadja de Paula Barros de Sousa
Mariza Inara Bezerra Sousa

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06221191022>

CAPÍTULO 23.....235

ANÁLISE DOS ÍNDICES DE NOTIFICAÇÃO E MORTALIDADE DA HANSENÍASE E TUBERCULOSE ANTES E DURANTE A PANDEMIA DO SARS-COV 2


Tayná Moreno
Hugo Cavalcanti de Oliveira Melo
João Victor Campos Silva
Laís Lopes de Azevedo Buzar
Sílvia Minharro Barbosa

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06221191023>

CAPÍTULO 24.....246

SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE NO BRASIL: COMPARATIVO DOS PADRÕES ANTES E DURANTE A PANDEMIA DE COVID-19

Marcos Gontijo da Silva
Clarissa Amorim Silva de Cordova
José Henrique Alves Oliveira dos Reis
Leticia Franco Batista
Lucas Alves Freires
Sílvia Minharro Barbosa

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06221191024>

EIXO 4 - COINFEÇÕES E COVID-19

CAPÍTULO 25.....260

CO-INFECÇÃO HIV/AIDS E COVID19: CONSIDERAÇÕES CLÍNICAS, FISIOLÓGICAS E FARMACOLÓGICAS


Mônica Camilo Nunes de Sousa
Raquel Carnio
Patrick Nunes Brito
Rosane Cristina Mendes Gonçalves
Adelmo Barbosa de Miranda Júnior
Danielle Pereira Barros
Rogério Vitor Matheus Rodrigues
João Carlos Diniz Arraes
Wagner dos Santos Mariano

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06221191025>

CAPÍTULO 26.....270

COINFEÇÕES VIRAIS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM COVID-19


Márcio Miranda Brito
Stela Batista Corrêa Sousa
Giovanna Lyssa de Melo Rosa
Leylla Klyffya Lopes Leão
Mara Cristina Nunes Milhomem Corrêa da Costa
Gabriela Garcia de Moura

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06221191026>

CAPÍTULO 27.....282

DOENÇAS FÚNGICAS INVASIVAS ASSOCIADAS A COVID-19


Paula Mickaelle Tonaco Silva
Mônica Camilo Nunes de Sousa
Ana Carolina Domingos Saúde
Alexsandra Rossi

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06221191027>

CAPÍTULO 28.....293

MECANISMOS IMUNOLÓGICOS ASSOCIADOS À COINFEÇÃO EM PACIENTES COM COVID-19

Vitor Soares Machado de Andrade
Matheus da Silva Wiziack
Pedro Rafael Bezerra Macedo
Natalia Kisha Teixeira Ribeiro
Raphael Gomes Ferreira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.06221191028>

CAPÍTULO 29	308
TUBERCULOSE E COVID-19: RISCOS DE COINFECÇÃO ENTRE SARS-COV-2 E MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS	
Stela Batista Corrêa Sousa Antonio Francisco Marinho Sobrinho Rafael Silva de Sousa Wathyson Alex de Mendonça Santos Luisa Sousa Machado Clarissa Amorim Silva de Cordova	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.06221191029	
CAPÍTULO 30	320
A COVID-19 E SUAS REPERCUSSÕES NO PACIENTE CHAGÁSICO	
Stela Batista Corrêa Sousa Antonio Francisco Marinho Sobrinho Rafael Silva de Sousa Wathyson Alex de Mendonça Santos Luisa Sousa Machado Clarissa Amorim Silva de Cordova	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.06221191030	
CAPÍTULO 31	332
COINFECÇÃO DA COVID-19 E O VÍRUS DA INFLUENZA: ASSOCIAÇÃO SINTOMATOLÓGICA E DESFECHO CLÍNICO	
Natã Silva dos Santos João Pedro Pinheiro de Matos Lais Debora Roque Silva Marcelo Henrique Rocha Feitosa Mônica Oliveira Silva Barbosa Sílvia Minharro Barbosa	
 https://doi.org/10.22533/at.ed.06221191031	
SOBRE A ORGANIZADORA	348

**EIXO 1 – A VIGILÂNCIA DAS INFECÇÕES
RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE E A
RESISTÊNCIA BACTERIANA**

MECANISMOS IMUNOLÓGICOS ASSOCIADOS À COINFECÇÃO EM PACIENTES COM COVID-19

Data de aceite: 04/10/2021

Vitor Soares Machado de Andrade

Universidade Federal do Norte Tocantins,
Faculdade de Medicina/ Araguaína – Tocantins
<http://lattes.cnpq.br/2107520336938885>

Matheus da Silva Wiziack

Universidade Federal do Norte do Tocantins,
Faculdade de Medicina/Araguaína - Tocantins
<http://lattes.cnpq.br/4673110701693918>

Pedro Rafael Bezerra Macedo

Universidade Federal do Norte do Tocantins,
Faculdade de Medicina/Araguaína – Tocantins
<http://lattes.cnpq.br/1738455501652327>

Natalia Kisha Teixeira Ribeiro

Universidade Federal do Norte do Tocantins,
Faculdade de Medicina/Araguaína - Tocantins
<http://lattes.cnpq.br/1379210139773872>

Raphael Gomes Ferreira

Universidade Federal do Norte do Tocantins,
Faculdade de Medicina/Araguaína - Tocantins
<http://lattes.cnpq.br/9326974252955891>

RESUMO: O vírus SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) é o agente causador da COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*), doença que já matou mais de 4 milhões de pessoas no mundo. Apesar dos esforços para frear seu avanço, algumas lacunas a respeito dos mecanismos fisiopatológicos da infecção pelo SARS-CoV-2 dificultam o tratamento e manejo dos pacientes. Nesse sentido, o presente trabalho apresenta uma visão geral da fisiopatologia da

COVID-19, bem como dos possíveis mecanismos moleculares associados ao comprometimento do sistema imune observado em pacientes que evoluem para a forma grave da doença. Sabe-se que a virulência do SARS-CoV-2 depende diretamente da forma como as células do sistema imunológico reagem à infecção. Conhecer os mecanismos moleculares ativados após a interação do vírus com o sistema imune é a base para entender por que alguns indivíduos apresentam resposta à infecção pelo SARS-CoV-2 descontrolada. Os pacientes que evoluem para quadros graves de COVID-19 podem apresentar inflamação descontrolada caracterizada pela Síndrome de Liberação de Citocinas, além de alterações no número e função de linfócitos T CD4⁺, T CD8⁺, linfócitos B, neutrófilos e das células NK (*Natural killer cell*). Uma das principais consequências do descontrole das respostas inflamatória e imune será o desenvolvimento de lesão tecidual e de um estado de imunossupressão, que deixará os pacientes vulneráveis à infecção por microrganismos oportunistas.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19; Imunologia; Imunossupressão; Infecção

IMMUNOLOGICAL MECHANISMS ASSOCIATED WITH CO-INFECTION IN PATIENTS WITH COVID-19

ABSTRACT: The SARS-CoV-2 virus (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) is the causative agent of COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*), a disease that has killed more than 4 million people worldwide. Despite of efforts

to prevent its progression, some gaps in the pathophysiological mechanisms of COVID-19 has been hampered the patients care. In this sense, this review presents an overview of the pathophysiology of COVID-19 as well as the main mechanisms associated with the immune dysfunction observed in patients who progress to a severe form of the disease. It is been known that the virulence of SARS-CoV-2 is directly dependent on how the leucocyte react to an infection. Moreover, molecular mechanisms activated after SARS-CoV-2 infection is a basis for understanding dysregulated immune response of some individuals. Patients who progress to severe COVID-19 may present with uncontrolled inflammation characterized by Cytokine Release Syndrome. In addition, patients will present changes in the number and function of CD4⁺ and CD8⁺ T lymphocytes, B lymphocyte, neutrophils and NK cells (natural killer). Uncontrolled immune and inflammatory pathways are associated with tissue damage and immunosuppression development. The last one may predispose patients to opportunistic infections.

KEYWORDS: COVID-19; Immunology; Immunosuppression; Infection

1 | INTRODUÇÃO

O coronavírus pertence a um grupo de vírus envelopados, RNA de fita simples, sentido positivo. A família é composta por integrantes que conseguem infectar apenas os humanos e outros com a capacidade de infectar outros animais. Os primeiros representantes da família Coronavírus capazes de infectar células humanas foram isolados em 1937. No entanto, apenas em 1965 foram descritos como Coronavírus. O nome foi escolhido pois análises feitas por meio da técnica de microscopia eletrônica demonstraram que os integrantes desta família apresentam várias estruturas em sua superfície que lembram coroas (SCUDELLARI, 2021). Em dezembro de 2019, um novo membro da família coronavírus foi apresentado ao mundo. Na ocasião, pacientes chineses apresentaram um quadro de pneumonia e a doença foi chamada de COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*). Estudos subsequentes caracterizaram o tipo de Coronavírus causador da COVID-19, o qual recebeu a denominação de SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) (CARVALHO et al., 2021). Aproximadamente 70 a 80% dos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 não apresentavam nenhum tipo de manifestação clínica, porém podem transmitir o vírus para outras pessoas. Os 20% restantes irão apresentar sinais clínicos que variam de leves a uma síndrome respiratória aguda grave.

Até agora, a COVID-19 já matou mais de 4 milhões de pessoas no mundo. No Brasil, a notificação do primeiro caso ocorreu no dia 26 de fevereiro de 2020 e desde então a taxa de incidência acumulada foi de 7.152,5 casos por 100 mil habitantes, enquanto a taxa de mortalidade acumulada foi de 199 óbitos por 100 mil habitantes. Diante de um cenário tão desafiador, o mundo vem adotando medidas para superar o vírus. Apesar dos esforços, ainda existem inúmeras lacunas acerca de vários aspectos associados à fisiopatologia da COVID-19, dificultando o tratamento e manejo do paciente (TAY et al., 2020). Diante disso,

torna-se necessária a realização de mais estudos com o objetivo de elucidar a cascata de eventos ativados a partir da interação do SARS-CoV-2 com as células-alvo do hospedeiro, as quais caracterizam a fisiopatologia da COVID-19.

2 | METODOLOGIA

O presente estudo corresponde a uma revisão narrativa sobre a fisiopatologia da COVID-19 e dos mecanismos imunológicos relacionados ao quadro de imunossupressão apresentado por alguns pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. A elaboração do trabalho foi paramentada nas seguintes etapas estratégicas: seleção do tema; pesquisa na literatura; seleção de trabalhos; leitura e análise do material selecionado; escrita da revisão. Especificamente, foram selecionados 31 artigos para a realização desta revisão. Estes artigos foram obtidos por meio das seguintes plataformas: Google Acadêmico, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). As palavras-chaves estabelecidas para a busca foram “COVID-19”, “Infecção”, “Imunologia” e “Imunossupressão”. Foi empregado processo de agrupamento dos descritores selecionados por meio da utilização do operador booleano “AND” com o objetivo de alcançar maior fidelidade ao tema proposto para a revisão. Quanto aos critérios de inclusão, não se definiu idiomas específicos, definiram-se textos que estivessem disponíveis em sua integralidade. Foram ainda consideradas as referências desses artigos ou livros. Apesar dos detalhes aqui apresentados, é importante ressaltar que as revisões narrativas não utilizam critérios explícitos e sistemáticos para a busca e análise da literatura, estando a seleção dos estudos e a interpretação das informações sujeitas à subjetividade dos autores.

3 | DISCUSSÃO E RESULTADOS

3.1 infecção de células humanas pelo SARS-CoV-2

Ao encontrar um indivíduo saudável, o SARS-CoV-2 precisa invadir células suscetíveis. A infecção de células humanas é o gatilho de uma cadeia de eventos que caracterizam a fisiopatologia da COVID-19. Foi demonstrado que uma proteína expressa na superfície viral denominada proteína *Spike* (S) irá reconhecer e se ligar a uma enzima expressa em várias células do hospedeiro denominada enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2). Células epiteliais das vias aéreas, células epiteliais alveolares, células endoteliais vasculares e macrófagos pulmonares são alguns exemplos de células que expressam a ECA2, sendo consideradas importantes alvos do SARS-CoV-2.

A proteína S está presente na superfície do SARS-CoV-2, se subdivide em S1 e S2 e confere um aspecto de “coroa” ao vírus. Para que o processo de infecção viral seja bem-sucedido, o domínio da peptidase N-terminal (PD) da subunidade S1 precisa

se ligar ao domínio de ligação obrigatório (RBD) encontrado na ECA2. Essa interação irá induzir mudanças conformacionais na subunidade S1 expondo a subunidade S2. Neste momento, a protease TMPRSS2 (*pronounced 'tempress two'*), expressa pelas células do hospedeiro, desempenhará um papel fundamental. A protease TMPRSS2 reconhece e corta uma sequência específica de aminoácidos da subunidade S2, expondo uma série de aminoácidos hidrofóbicos que rapidamente irão penetrar na membrana da célula do hospedeiro. Em seguida, o fragmento remanescente da proteína S irá se dobrar como um zíper, forçando a fusão da membrana do vírus com a membrana da célula hospedeira (YAN et al., 2020a). Uma vez dentro da célula, o vírus irá liberar seu RNA no citoplasma estabelecendo o processo de infecção (SCUDELLARI, 2021).

O vírus permanecerá incubado dentro da célula do hospedeiro por aproximadamente 4-5 dias antes do início dos primeiros sintomas, geralmente febre e tosse seca. Dentro de 5-6 dias após o início dos sintomas, o vírus atingirá um pico de cópias, podendo, em casos graves, evoluir após 8-9 dias para a Síndrome de Angústia Respiratória (TAY et al., 2020). A infecção causa destruição das células pulmonares (vírus citopático, que desencadeia morte e lesão celular, por meio do seu ciclo replicativo) e ainda ativará uma resposta imune local através do recrutamento de monócitos e ativação leucócitos residentes. É importante mencionar que a virulência do SARS-CoV-2 está associada não só com a carga viral, mas também na forma como o sistema imune do hospedeiro irá reagir contra o invasor (respostas inflamatórias agressivas e descontroladas, vasta liberação de citocinas, sepse e danos aos tecidos) (TAY et al., 2020).

3.2 Fisiopatologia da COVID-19

A presença do SARS-CoV-2 no organismo do hospedeiro irá promover a ativação da resposta imune inata e adaptativa. Neste contexto, receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) expressos pelas células epiteliais alveolares e por macrófagos alveolares interagem com padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), como o RNA viral, além de padrões moleculares associados a danos (DAMPs), como ATP e DNA. A ativação dos PRRs irá potencializar a resposta inflamatória promovendo a secreção das quimiocinas *CCL2 (C-C motif ligand 2)* também conhecida como MCP1 (*monocyte chemoattractant protein 1*) e *CXCL10 (C-X-C motif chemokine ligand 10)* também conhecida como IP-10 (*Interferon gamma-induced protein 10*), bem como, das citocinas inflamatórias interleucina (IL)-1, IL-6, e IFN- γ (*Interferon-gama*). A secreção dessas moléculas atrai e ativa células imunes, como monócitos, neutrófilos e linfócitos T. Vale salientar que o recrutamento pulmonar dessas células imunes a partir da circulação pode explicar a linfopenia e aumento de neutrófilos-linfócitos no tecido (TAY et al., 2020).

Na maioria dos infectados, as respostas inflamatória e imune serão eficazes em eliminar o SARS-CoV-2 e, após ativação de vias inflamatórias pró-resolutivas, o estado

homeostático será reestabelecido. Entretanto, em alguns pacientes, as respostas inflamatória e imune avançam de forma desregulada, desencadeando a produção e liberação descontrolada de citocinas e quimiocinas (Síndrome de liberação de citocinas ou tempestade de citocinas). Foi constatado que os níveis de IL-2, IL-7, IL-10, CCL 2, CXCL10, fator estimulador de colônia de granulócitos (G-CSF), CCL3 (*C-C motif ligand 3*) também conhecida como MIP-1 α (*macrophage inflammatory protein 1-alpha*) e do fator de necrose tumoral (TNF) (citocina pró-inflamatória que ativa a resposta imune contribuindo para o recrutamento de neutrófilos e monócitos para o local da infecção) estavam mais elevados em pacientes com COVID-19 grave. O acompanhamento dos pacientes com COVID-19 demonstrou que a citocina IL-6 permanece elevada em casos graves e níveis elevados da citocina estão associados com maior mortalidade. Além disso, foi identificado que pacientes graves possuem altos níveis de monócitos inflamatórios CD14⁺ e CD16⁺, os quais secretam quimiocinas que contribuem com a tempestade de citocinas (CCL2, CCL3 e CXCL10) (MENDES et al., 2020).

Alguns estudos apontam que a tempestade de citocina ocorre como resultado de reconhecimento viral inadequado. Uma possibilidade seria uma hipersensibilidade do sistema imune de alguns indivíduos ao SARS-CoV 2. Outra possibilidade seria uma resposta inicial ineficaz em razão da evasão imunológica realizada pelo vírus. Como consequência, ocorreria um aumento da carga viral inicial contribuindo para ativação de respostas imunológica e pró-inflamatória tardias descontroladas (GREECE et al., 2021).

Outros estudos apontam que a tempestade de citocinas poderia reduzir a metabolização da Angiotensina II, acarretando o aumento de sua concentração plasmática, o que estaria associado com o aumento da liberação de citocinas pró-inflamatórias. Além disso, sabe-se que os níveis aumentados de Angiotensina II estão associados com alterações na pressão arterial, alterações no equilíbrio hidroeletrólítico, podem induzir efeitos pro-trombóticos como vasoconstrição, bem como promover ativação endotelial e ativação plaquetária (GREECE et al., 2021; TAY et al., 2020).

Outro aspecto interessante é que pacientes com a forma grave da COVID-19 apresentam altos níveis plasmáticos de mediadores pró-inflamatórias (IL-1, IL-2, IL-6, TNF), ao mesmo tempo que apresentam níveis elevados de mediadores antiinflamatórios e pró-resolução (IL-4 e IL-10). Em um processo fisiológico observa-se que a fase de ativação das respostas imunológica e inflamatória são seguidas da fase resolutiva com o objetivo de restaurar a homeostasia. É importante entender por que em quadros graves de COVID-19 este processo está desorganizado e quais são suas consequências (PEMÁN et al., 2020; TAY et al., 2020).

3.2.1 COVID-19 e lesão tecidual

O conhecimento atual a respeito da fisiopatologia da COVID-19 mostra uma clara ligação entre a resposta imune do hospedeiro e a gravidade da doença. Assim, apesar da resposta imunológica antiviral ser fundamental para eliminar o patógeno, uma resposta exacerbada e persistente está associada à produção excessiva de citocinas inflamatórias e lesão tecidual (VANDERBEKE et al., 2021). No caso dos pulmões, os pacientes podem apresentar lesão causada como consequência direta da infecção viral ou lesões provocadas pelo próprio sistema imune. Neste sentido, neutrófilos são componentes essenciais do sistema imune inato, juntamente com eosinófilos e basófilos são classificados como granulócitos por apresentar núcleo irregular e possuir grânulos citoplasmáticos específicos. Neutrófilos podem ativar vários mecanismos moleculares para conter a infecção por microrganismos. Dentre eles, a formação de armadilhas extracelulares dos neutrófilos (NETs) vem recebendo bastante destaque. As NETs são redes extracelulares formadas de DNA contendo histonas e enzimas derivadas de grânulos. O processo de liberação de NETs é denominado NETose. Ele se inicia com a ativação do neutrófilo por PAMPs, DAMPs ou quimiocinas e ocorre com a finalidade de conter e eliminar patógenos (VERAS et al., 2020).

Apesar de ser um mecanismo primordial para o controle de infecções, em quadros de inflamação exacerbada, a NETose pode contribuir para o desenvolvimento de lesão tecidual. De fato, estudos vêm demonstrando que neutrófilos podem promover dano tecidual por meio da liberação das NETs (CZAIKOSKI et al., 2020; VERAS et al., 2020). A liberação das NETs por neutrófilos ativados está associado a lesão do epitélio pulmonar de pacientes diagnosticados com sepse, uma síndrome que, assim como a COVID-19 grave, é caracterizada por um quadro de inflamação sistêmica, lesão de órgãos e altas taxas de mortalidade (CZAIKOSKI et al., 2016). Um trabalho desenvolvido por pesquisadores brasileiros avaliou a participação das NETs na fisiopatologia da COVID-19. Os pesquisadores encontraram um aumento na concentração de NETs no plasma e aspirado traqueal de pacientes que desenvolveram a forma grave da doença. A análise de amostras do tecido pulmonar coletado durante a autópsia de pacientes que morreram por complicações causadas pela infecção do SARS-CoV-2 revelaram grande quantidade de NETs. Além disso, foi identificado que neutrófilos isolados de pacientes com COVID-19 liberam níveis mais elevados de NETs em relação a neutrófilos coletados de indivíduos saudáveis. Notavelmente, experimentos *in vitro* demonstraram que o vírus SARS-CoV-2 (viável) é capaz de induzir diretamente a liberação de NETs por neutrófilos saudáveis por um mecanismo molecular dependente da enzima ECA2. Por fim, os autores demonstraram que NETs liberadas por neutrófilos ativados por SARS-CoV-2 promovem a morte de células epiteliais pulmonares *in vitro*. Em conjunto, os dados sugerem que o acúmulo de neutrófilos ativados pelo SARS-CoV-2 no pulmão de paciente com a forma grave da COVID-19 está

diretamente associado ao desenvolvimento de lesão tecidual (VERAS et al., 2020).

De forma geral é possível sugerir que a tempestade de citocinas ativada nas primeiras horas após a infecção pelo SARS-CoV-2 está diretamente associada à hiperativação do sistema imune, contribuindo para o desenvolvimento de lesão tecidual. A lesão dos tecidos irá prejudicar o funcionamento do organismo, e, no caso do pulmão, pacientes poderão apresentar limitações respiratórias, hipóxia e vulnerabilidade a infecções secundárias, o que está associado com prognóstico de falência de múltiplos órgãos e morte observados nos quadros graves de COVID-19 (TAY et al., 2020; VERAS et al., 2020).

Dados recentes identificaram a presença de NETs e fator trombolítico derivado de plaquetas em autópsias de pulmão de pacientes com COVID-19 (MIDDLETON et al., 2020). As NETs também têm sido associadas ao início e intensificação de eventos trombogênicos por meio da ativação de plaquetas (VERAS et al., 2020). A trombose e o dano a órgãos extrapulmonares em locais sem a presença do vírus observada em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 demonstra que além da intensa resposta inflamatória também há o desenvolvimento de um estado de hipercoagulabilidade e isquemia. Nesse sentido, estudos descritivos destacam o papel do dímero-D, um produto da degradação da fibrina, no quadro de hipercoagulabilidade, marcante na fisiopatologia COVID-19 (YAN et al., 2020b). Outros resultados interessantes sugerem que o aumento do dímero-D em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 está associado a uma maior taxa de mortalidade.

Evidências apontam para a existência de uma interação cruzada entre a inflamação e a coagulação, onde a inflamação induz uma ativação da coagulação e a coagulação, por sua vez, acentua a atividade inflamatória. A resposta inflamatória sistêmica vista em pacientes com quadro de infecção grave pode resultar em lesão endotelial com consequente elevação de trombina e redução de fibrinólise endógena. O quadro pode gerar um estado pró-trombótico denominado coagulopatia induzida pela sepse (SIC), o qual pode evoluir para um estado de coagulação intravascular disseminada (CIVD) (NASCIMENTO et al., 2020). Vale ressaltar que estudos observacionais estabelecem uma correlação entre o estado de hipercoagulabilidade e a gravidade do COVID-19, onde SIC e CIVD estão presentes em grande parte dos casos fatais (TANG et al., 2020).

3.3 COVID-19 e Imunossupressão

Células da imunidade adaptativa também apresentam papel importante na imunopatologia da COVID-19. Os linfócitos T CD8⁺ também conhecidos como linfócitos T citotóxicos são células especializadas que desempenham papel fundamental na montagem de respostas imunológicas antivirais. Os linfócitos T CD8⁺ podem exercer ação citolítica direta contra as células do hospedeiro infectadas pelo SARS-CoV-2 ou exercer ações indiretas, por meio da secreção de citocinas (IFN- γ , TNF e IL-2, e quimiocinas), importantes para recrutar e ativar respostas antivirais em outras células do sistema imune (CHEN et al., 2020; ZAFER et al., 2021). Os linfócitos T CD4⁺ também apresentam papel de destaque,

pois suas ações irão possibilitar a ativação plena dos linfócitos T CD8⁺, bem como dos linfócitos B. Além disso, os linfócitos T CD4⁺ do tipo Th1 são produtores das citocinas IFN γ , TNF e IL-2, que, em conjunto, irão promover o recrutamento de outras células imunes induzindo a uma resposta antiviral mais efetiva (TAY et al., 2020). A ativação dos linfócitos B ocorre de forma simultânea à resposta dos linfócitos T CD4 e CD8 e irá promover a resposta imune humoral. Os linfócitos B serão responsáveis por promover a produção de anticorpos capazes de reconhecer diferentes epítopos virais (menor porção de antígeno com potencial para gerar resposta imune) (TAY et al., 2020). Nesse contexto, a proteína S do SARS-CoV-2 vem recebendo destaque pois vários estudos demonstraram suas características moleculares e anticorpos produzidos contra ela são utilizados nas diferentes vacinas disponibilizadas para prevenção da COVID-19 (SCUDELLARI, 2021).

Foi identificado que pacientes com a forma grave da COVID-19 podem apresentar um quadro de anergia caracterizado pela falta de efetividade dos mecanismos de defesa imune contra microrganismos oportunistas. Pacientes com anergia do sistema imune podem apresentar comprometimento do número e da função de linfócitos T CD4⁺, CD8⁺ e linfócitos B e das células NK (*Natural killer cell*) (um tipo de linfócito citotóxico necessários para o funcionamento do sistema imune inato) (WU et al., 2020). Dados clínicos provenientes de pacientes que evoluíram para um estado grave da COVID-19 indicam capacidade reduzida de sintetizar e liberar substâncias importantes para o controle viral, como IL-2, IFN- γ e TNF por seu sistema imune. É importante salientar que, em pacientes com quadro clínico moderado, a concentração dessas citocinas pode estar reduzida, porém em pacientes críticos, esses valores são exacerbadamente diminuídos. Assim, é possível deduzir que pacientes que evoluíram para quadros graves de COVID-19 irão apresentar uma resposta imune deficiente indicando que este grupo de pessoas seria mais susceptível a infecções oportunistas.

Ainda em relação aos pacientes que evoluíram para quadro grave de COVID-19, alguns dados vêm demonstrando um importante papel para as moléculas supressoras PD1 (Programmed death-1) e de seu ligante PDL1 (Programmed death ligand-1). PD-1 é um receptor encontrado em células NK, linfócitos T, linfócitos B e monócitos ativados, enquanto o ligante PD-L1 pode ser encontrado em neutrófilos, linfócitos B, células dendríticas, macrófagos, células-tronco mesenquimais e em células não hematopoiéticas, como células epiteliais, células musculares e hepatócitos (FONSECA-MATINS et al., 2021). A formação do complexo PD-1 / PD-L1 desencadeia ativação de complexas vias que controlam o funcionamento do sistema imune. Em situações de hiperativação, a interação PD-1 / PD-L1 está associada com o desenvolvimento de imunossupressão e anergia de leucócitos. Assim, se por um lado a supressão mediada pelo complexo PD-1 / PD-L1 é importante para impedir o desenvolvimento de dano tecidual imunomediado, por outro lado, a mesma propriedade imunossupressora é explorada por patógenos e células tumorais

para suprimir as ações do sistema imunológico (ZAFER; EL-MAHALLAWY, ASHOUR, 2021). Experimentos conduzidos por Aghbash et al. demonstraram aumento significativo da expressão de PD-1 na superfície de linfócitos T coletados de pacientes com SARS-CoV-2, sugerindo que existe uma correlação entre a expressão aumentada de PD-1 na superfície dos linfócitos T e a gravidade da doença (AGHBASH et al., 2021).

Em situações de resposta inflamatória exacerbada e superativação do sistema imune, não só a quantidade, mas também a funcionalidade de linfócitos T, podem ser afetadas. Nesse contexto, a subpopulação de linfócitos T CD4⁺ denominada Linfócitos T reguladores (Treg) desempenham papel central. As Tregs expressam altos níveis da cadeia α do receptor de interleucina-2 (IL-2), denominada CD25, bem como do fator de transcrição FOXP3 (*forkhead box P3*) (FONTENOT; GAVIN; RUDENSKY, 2003). Além disso, elas desempenham a importante função de suprimir a ação leucocitária, a fim de evitar respostas imunológicas excessivas, promovendo, assim, a tolerância e a manutenção da homeostasia. Dentre várias funções, as Tregs secretam citocinas (IL-10, TGF- β e IL-35), que irão inibir a atividade de linfócitos T e células mieloides, além de competir com linfócitos T pela ligação à citocina IL-2, resultando em apoptose dessas células. Quando ativadas, as Tregs podem induzir apoptose de células efetoras de maneira semelhante a células T CD8⁺ citotóxicas, além de expressar ligantes de membrana como o CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte antigen 4*), que irá induzir anergia após interação com receptores CD80 expresso em células dendríticas ou linfócitos T ativados. Por fim, as Tregs podem atuar de diferentes maneiras sobre as células dendríticas prejudicando sua função de reconhecimento e apresentação de antígenos (SHEVACH, 2009).

Dados obtidos em pacientes diagnosticados com sepse, síndrome caracterizada pelo desenvolvimento de um quadro de inflamação sistêmica semelhante ao observado em pacientes com COVID-19, revelam como as Tregs podem interferir no funcionamento do sistema imune. Pacientes com sepse podem apresentar aumento das Tregs na circulação já nas primeiras horas após o início da infecção. O aumento está limitado aos primeiros dias após a infecção e foi associado ao desenvolvimento de imunossupressão e maior suscetibilidade à infecção por microrganismos oportunistas (NASCIMENTO et al., 2017). Além disso, pacientes que sobreviveram a quadros graves de sepse podem desenvolver imunossupressão tardia dependente das Tregs. O quadro de imunossupressão tardia induzida pela sepse está associado à maior frequência de novas internações e maior mortalidade ao longo dos anos após a recuperação do quadro inicial de sepse (LINDER et al., 2014).

Sabe-se que o aumento da diferenciação das Tregs que acompanha o desenvolvimento de imunossupressão aguda e tardia observada em pacientes diagnosticados com sepse, está diretamente associado à gravidade da resposta inflamatória inicial. Por outro lado, dados interessantes vêm acalorando o debate em relação ao papel das Tregs em pacientes

que evoluem para quadros graves de COVID-19. Surpreendentemente, pesquisadores identificaram redução das Tregs em pacientes com a forma grave da COVID-19. Segundo os pesquisadores, a diminuição das Tregs pode ser uma consequência da baixa concentração de IL-2 (citocina determinante para a manutenção das Tregs), bem como pela alta concentração plasmática da citocina pró-inflamatória IL-6, capaz de induzir apoptose nas Tregs. Por fim, os autores sugeriram que a diminuição das Tregs contribuiria com o desenvolvimento da resposta inflamatória exacerbada observada em pacientes com COVID-19 grave (KALICIŃSKA et al., 2021).

Em estudo recente, pesquisadores consideraram que pacientes com a forma grave da COVID-19 desenvolveram um quadro de sepse viral. Os autores compararam características clínicas e respostas do hospedeiro em pacientes com sepse causada pelo SARS-CoV-2 e pacientes diagnosticados com sepse bacteriana. Os pesquisadores utilizaram dois sistemas para elaboração de prognóstico. Foi utilizado o sistema de escores de disfunção orgânica conhecido como SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*), que descreve os desarranjos fisiológicos por sistema de órgãos para fornecer uma avaliação objetiva da extensão e da gravidade da disfunção dos órgãos, e o sistema de score APACHE (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*), uma importante ferramenta que utiliza dados fisiológicos, condições mórbidas prévias e informações relativas à natureza da doença atual para prever a probabilidade de óbito. O score dos testes utilizando as ferramentas SOFA e APACHE II foi maior para os pacientes diagnosticados com sepse bacteriana em relação a sepse causada pelo SARS-CoV-2. Em concordância com o resultado encontrado utilizando os sistemas de escores, pacientes com sepse bacteriana apresentaram maior mortalidade.

A avaliação dos pacientes permitiu encontrar diferenças substanciais na contagem de linfócitos totais, linfócitos CD4⁺, linfócitos CD8⁺, marcadores relacionados à inflamação e marcadores de lesão tecidual. De forma geral, pacientes com sepse viral apresentaram maior redução na contagem de linfócitos T e seus subconjuntos, indicando maior comprometimento da resposta imune, contribuindo para o desequilíbrio entre respostas do sistema inato e adaptativo sistemas. Já a ativação inflamatória excessiva foi a principal característica da sepse bacteriana, que resultou ainda em supressão imunológica grave e múltiplas disfunções orgânicas. Os autores concluíram que a patogenicidade por SARS-CoV-2 foi reflexo da linfopenia, enquanto que na infecção por bactérias, a patogenicidade foi resultado de ativação inflamatória excessiva evidenciando como diferentes microrganismos podem ativar diferentes respostas no organismo do hospedeiro (REN, et al. 2020).

Os mecanismos que levam a linfopenia observada em alguns pacientes com COVID-19 ainda não estão completamente compreendidos, mas é possível que a resposta inflamatória exacerbada (caracterizada pela “tempestade de citocinas”) que ocorre na fase inicial da infecção está associada à hiperativação dos leucócitos promovendo morte

celular (WU; CHEN, 2020). Ainda, a anergia dos leucócitos que ocorre em decorrência da hiperativação caracteriza um estado de disfunção observada em outros quadros de doença infecciosa e parece ocorrer em também nos pacientes com COVID-19. Nesse contexto, dados interessantes demonstram que o aumento de citocinas como TNF, IL-6 e IL-10 está inversamente relacionado ao número total de células T (WU; CHEN, 2020).

Alguns autores sugerem que devido à tempestade de citocinas, os linfócitos podem ser recrutados para os pulmões, ou outros órgãos afetados, o que leva à sua depleção (ZAFER; EL-MAHALLAWY; ASHOUR, 2021). De qualquer maneira, as contagens de linfócitos podem afetar diretamente a duração da COVID-19, bem como a gravidade do quadro apresentado. Ainda, linfocitopenia e a neutrofilia estão presentes em quase todos os casos graves e fatais, uma vez que a perda de neutrófilos bem como dos subconjuntos linfocitários, como as células T CD4⁺, T CD8⁺ e NK, diminuem a eficiência da defesa do hospedeiro contra o SARS-CoV-2.

Dados clínicos demonstraram que 50% dos pacientes que evoluem a óbito por COVID-19 desenvolvem infecções secundárias adquiridas em hospitais (ZHOU et al., 2020), evidenciando a importância do comprometimento imune. Assim, a análise dos dados disponibilizados na literatura evidencia a necessidade da realização de mais estudos com o objetivo de compreender não apenas o papel das Tregs, mas também de vias supressoras mediadas pelas moléculas CTLA-4, PD1, PDL1, bem como dos mecanismos associados à anergia e apoptose de leucócitos no desenvolvimento de imunossupressão em pacientes durante a fase aguda da infecção pelo SARS-CoV-2, e de suas consequências anos após a recuperação da COVID-19. Apesar das inúmeras incertezas, fatores como a contagem diminuída de linfócitos, funcionalidade reduzida de células T e proporção aumentada de neutrófilos para linfócitos são agora marcas registradas bem estabelecidas de COVID-19 que podem ser associadas ao quadro de imunossupressão apresentado por alguns pacientes com infecção pelo SARS-CoV-2. (VANDERBEKE et al., 2021)

3.4 Coinfecção em pacientes diagnosticados com COVID-19

A infecção por SARS-CoV-2 pode comprometer o funcionamento dos leucócitos, especialmente neutrófilos, linfócitos B, linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ e células NK. Sabe-se que o mau funcionamento do sistema imune deixará o organismo susceptível a coinfeções por microrganismos oportunistas. Outra consequência da infecção pelo SARS-CoV-2 é a grande produção de citocinas pró-inflamatórias, especialmente o IL-6. A hiperativação do sistema imune associada ao aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias observada na COVID-19 contribui para o estabelecimento de lesão em vários órgãos, especialmente no pulmão. Como consequência, pacientes que evoluem para a forma grave da COVID-19 possuem maior predisposição para receber tratamentos com cateteres invasivos e ser submetidos à ventilação mecânica. O resultado é a maior exposição a microrganismos causadores de infecções oportunistas, sobretudo patógenos multirresistentes encontrados

em ambiente hospitalar (NEUFELD, 2020).

Estão se tornando paulatinamente mais comuns notificações de coinfeção por vírus, bactérias e fungos em pacientes diagnosticados com COVID-19. Estudos apontam coinfeções de COVID-19 com o vírus da influenza A e B (FluA, FluB), hRV, AdV, Parainfluenza tipos 1, 2, 3, 4 (PIV1, PIV2, PIV3, PIV4), Coronavírus HKU1 (HKU1), Coronavírus não-COVID-19, hMPV, RSV, *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae*. Notificações de coinfeção de pacientes com SARS-CoV-2 e as bactérias *Acinetobacter baumannii*, *Actinomyces* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Rothia* spp., *Streptococcus* spp. e *Veillonella* spp. também foram relatadas. As coinfeções fúngicas mais relatadas em pacientes diagnosticados com COVID-19 foram causadas por *Aspergillus* spp., *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida dubliniensis*, *Candida parapsilosis sensu stricto*, *Candida tropicalis* e *Candida krusei*, *Mucormycosis* ssp. e *Cryptococcosis* ssp. (NEUFELD, 2020).

Em um conjunto de estudos realizados com 3834 pacientes hospitalizados com COVID-19, 7% desenvolveram coinfeção bacteriana, principalmente com *Mycoplasma pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Haemophilus influenzae*; 3% desenvolveram coinfeção viral, principalmente por influenza A e vírus sincicial. Em 10% desses estudos foram relatados casos de coinfeção fúngica. Ademais, foi retratado que pacientes em UTI apresentaram proporção maior de casos de coinfeção do que pacientes que alternaram entre UTI e enfermagem, reforçando a hipótese de que existe maior coinfeção entre pacientes que apresentam quadros mais graves da COVID-19 (LANSBURY et al., 2020). Outro dado clínico interessante revelou o aumento da reativação do vírus da família Herpes em pacientes com COVID-19. Estudos mostram que a prevalência de *Herpes simplex 1* (HSV-1) e vírus *varicela zoster* (VZV) aumentaram significativamente no grupo de pacientes com COVID-19. Além disso, tem sido sugerido que a imunossupressão desenvolvida como consequência da infecção por SARS-CoV-2 pode ser um fator para a reativação de *Hesperiviridae* (KATZ; YUE; XUE, 2021).

O estabelecimento da coinfeção pode potencializar os processos associados à disfunção do sistema imune (anergia), bem como promover maior lesão tecidual. Nesse contexto, pesquisadores desvendaram um mecanismo de reparo tecidual ativado em quadro infeccioso acompanhado de lesão tecidual intensa. Foi demonstrado que a lesão tecidual que acomete pacientes com sepse grave irá ativar processos de reparo dependentes de fatores liberados por um subtipo de macrófago conhecido como macrófago M2 ou alternativamente ativado. É importante mencionar que macrófagos M2 apresentam papel fisiológico no controle da resposta inflamatória e na resolução dos danos causados como consequência da inflamação. Pacientes com sepse grave irão apresentar ativação descontrolada dos macrófagos M2 como consequência da lesão tecidual. Em tais circunstâncias, os macrófagos M2 produzirão grandes quantidades da citocina

IL-10, promovendo a diferenciação das Tregs, as quais estão associadas ao quadro de imunossupressão que acomete pacientes que sobreviveram à sepse grave. Apesar dos resultados demonstrarem o papel dos macrófagos M2 e das Tregs na patofisiologia da imunossupressão induzida pela sepse, ainda não existem estudos avaliando se mecanismos semelhantes são ativados em pacientes que evoluem para quadros graves de COVID-19. Ainda, é importante esclarecer se pacientes que sobreviveram à COVID-19 grave apresentarão quadro de imunossupressão de forma semelhante ao que ocorre em pacientes que sobrevivem à sepse grave.

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar das inúmeras lacunas acerca de vários aspectos associados à fisiopatologia da COVID-19, a análise dos dados disponibilizados na literatura permite sugerir que a diminuição do número e da função de leucócitos são fatores associados ao desenvolvimento do quadro de imunossupressão apresentado por alguns pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. Os pacientes que desenvolvem o quadro de imunossupressão são suscetíveis a coinfeção. Além disso, fica evidente a necessidade da realização de mais estudos com o objetivo de compreender não só o papel das vias supressoras mediadas pelas moléculas CTLA-4, PD1, PDL1, mas também o papel das Tregs e dos mecanismos associados à anergia e apoptose de leucócitos no desenvolvimento da imunossupressão durante a fase aguda da infecção pelo SARS-Cov-2, bem como suas consequências a longo prazo.

REFERÊNCIAS

AGHBASH, P. S. et al. **SARS-CoV-2 infection: The role of PD-1/PD-L1 and CTLA-4 axis**. Life Sciences, v. 270, p. 119124, 1 abr. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Doença pelo Coronavírus 2019. **COVID-19: boletim epidemiológico**, Brasília, edição especial, mar. 2021. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt.br/media/pdf/2021/maio/13/boletim_epidemiologico_covid_62-final_13maio.pdf

CARVALHO, F. et al. **Fisiopatologia da COVID-19: Repercussões Sistêmicas**. Unesc em Revista, v. 4, n. 2, p. 170-184, 4 mar. 2021.

CZAIKOSKI, P. G. et al. **Armadilhas extracelulares de neutrófilos induzem danos a órgãos durante sepse experimental e clínica**. PLOS ONE, p. 19, 2016.

CHEN, G. et al. **Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019**. The Journal of Clinical Investigation, v. 130, n. 5, p. 2620–2629, 1 maio 2020.

DA FONSECA-MARTINS, A. M. et al. **Parasitas de Leishmania conduzem a expressão de PD-L1 em camundongos e neutrófilos humanos com capacidade supressora**. Frontiers in Immunology , v. 12, 2021.

DEPARTMENT OF CARDIOLOGY, PATRAS UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE, PATRAS, GREECE et al. **COVID-19 and Kounis Syndrome: Deciphering Their Relationship.** *Balkan Medical Journal*, v. 38, n. 3, p. 145–149, 1 jun. 2021a.

DEPARTMENT OF CARDIOLOGY, PATRAS UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE, PATRAS, GREECE et al. **COVID-19 and Kounis Syndrome: Deciphering Their Relationship.** *Balkan Medical Journal*, v. 38, n. 3, p. 145–149, 1 jun. 2021b.

FONTENOT, J. D.; GAVIN, M. A.; RUDENSKY, A. Y. **Foxp3 programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T cells.** *Nature Immunology*, v. 4, n. 4, p. 330–336, abr. 2003.

KALICIŃSKA, E. et al. **Immunosuppression as a Hallmark of Critical COVID-19: Prospective Study.** *Cells*, v. 10, n. 6, p. 1293, jun. 2021.

KATZ, J.; YUE, S.; XUE, W. **Herpes simplex and herpes zoster viruses in COVID-19 patients.** *Irish Journal of Medical Science (1971 -)*, 11 jul. 2021.

LANSBURY, L. et al. **Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis.** *The Journal of Infection*, v. 81, n. 2, p. 266–275, ago. 2020.

LINDER, A. et al. **Long-term (10-year) mortality of younger previously healthy patients with severe sepsis/septic shock is worse than that of patients with nonseptic critical illness and of the general population.** *Critical Care Medicine*, v. 42, n. 10, p. 2211–2218, out. 2014.

MANNA, S.; BAINDARA, P.; MANDAL, S. M. **Molecular pathogenesis of secondary bacterial infection associated to viral infections including SARS-CoV-2.** *Journal of Infection and Public Health*, v. 13, n. 10, p. 1397–1404, 1 out. 2020.

MENDES, B. S. et al. **COVID-19 & SARS.** *ULAKES JOURNAL OF MEDICINE*, v. 1, 24 jul. 2020.

MIDDLETON, E. A. et al. **Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome.** *Blood*, v. 136, n. 10, p. 1169–1179, 3 set. 2020.

NASCIMENTO, D. C. et al. **IL-33 contributes to sepsis-induced long-term immunosuppression by expanding the regulatory T cell population.** *Nature Communications*, v. 8, n. 1, p. 14919, 4 abr. 2017.

NEUFELD, Paulo Murillo. **A COVID-19 e o diagnóstico da aspergilose pulmonar invasiva.** *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, [S.L.], v. 52, n. 2, p. 85–173, ago. 2020. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*. <http://dx.doi.org/10.21877/2448-3877.20200019>.

PEMÁN, J. et al. **Fungal co-infection in COVID-19 patients: Should we be concerned?** *Revista Iberoamericana de Micología*, v. 37, n. 2, p. 41–46, 1 abr. 2020.

SCUDELLARI, M. **How the coronavirus infects cells — and why Delta is so dangerous.** *Nature*, v. 595, n. 7869, p. 640–644, 28 jul. 2021.

SHEVACH, E. M. **Mechanisms of foxp3+ T regulatory cell-mediated suppression.** *Immunity*, v. 30, n. 5, p. 636–645, maio 2009.

TANG, N. et al. **Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia.** *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, v. 18, n. 4, p. 844–847, abr. 2020.

TAY, M. Z. et al. **The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention.** Nature Reviews Immunology, v. 20, n. 6, p. 363–374, jun. 2020.

VANDERBEKE, L. et al. **Monocyte-driven atypical cytokine storm and aberrant neutrophil activation as key mediators of COVID-19 disease severity.** Nature Communications, v. 12, n. 1, p. 4117, dez. 2021.

VERAS, F. P. et al. **SARS-CoV-2-triggered neutrophil extracellular traps mediate COVID-19 pathology.** Journal of Experimental Medicine, v. 217, n. 12, p. e20201129, 7 dez. 2020.

WU, Y.; CHEN, Y. **Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).** Frontiers in Immunology, v. 11, p. 7, 2020.

YAN, R. et al. **Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2.** Science, v. 367, n. 6485, p. 1444–1448, 27 mar. 2020a.

ZAFER, M. M.; EL-MAHALLAWY, H. A.; ASHOUR, H. M. **Severe COVID-19 and Sepsis: Immune Pathogenesis and Laboratory Markers.** Microorganisms, v. 9, n. 1, p. 159, 12 jan. 2021.

ZHOU, F. et al. **Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study.** The Lancet, v. 395, n. 10229, p. 1054–1062, mar. 2020.

DOENÇAS INFECTOCONTAGIOSAS E O CONTROLE DE INFECÇÃO HOSPITALAR:

desafios em tempos de pandemia







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



DOENÇAS INFECTOCONTAGIOSAS E O CONTROLE DE INFECÇÃO HOSPITALAR:

desafios em tempos de pandemia



 www.atenaeditora.com.br
 contato@atenaeditora.com.br
 @atenaeditora
 www.facebook.com/atenaeditora.com.br

