



***COVID-19 no Brasil:
Os Múltiplos Olhares da Ciência
para Compreensão e Formas de
Enfrentamento***

***Luís Paulo Souza e Souza
(Organizador)***



***COVID-19 no Brasil:
Os Múltiplos Olhares da Ciência
para Compreensão e Formas de
Enfrentamento***

***Luís Paulo Souza e Souza
(Organizador)***

Editora Chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Assistentes Editoriais

Natalia Oliveira

Bruno Oliveira

Flávia Roberta Barão

Bibliotecário

Maurício Amormino Júnior

Projeto Gráfico e Diagramação

Natália Sandrini de Azevedo

Camila Alves de Cremona

Karine de Lima Wisniewski

Luiza Alves Batista

Maria Alice Pinheiro

Imagens da Capa

Shutterstock

Edição de Arte

Luiza Alves Batista

Revisão

Os Autores

2020 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2020 Os autores

Copyright da Edição © 2020 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 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.

A Atena Editora não se responsabiliza por eventuais mudanças ocorridas nos endereços convencionais ou eletrônicos citados nesta obra.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação.

Conselho Editorial

Ciências Humanas e Sociais Aplicadas

Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso

Prof. Dr. Américo Junior Nunes da Silva – Universidade do Estado da Bahia

Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais

Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília

Prof. Dr. Carlos Antonio de Souza Moraes – Universidade Federal Fluminense

Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa

Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia
Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Farias – Universidade Estácio de Sá
Prof. Dr. Elson Ferreira Costa – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima
Prof. Dr. Gustavo Henrique Cepolini Ferreira – Universidade Estadual de Montes Claros
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionale delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Prof. Dr. Jadson Correia de Oliveira – Universidade Católica do Salvador
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Prof. Dr. Luis Ricardo Fernandes da Costa – Universidade Estadual de Montes Claros
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Pontifícia Universidade Católica de Campinas
Profª Drª Maria Luzia da Silva Santana – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. William Cleber Domingues Silva – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano
Profª Drª Carla Cristina Bauermann Brasil – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – Universidade Federal da Grande Dourados
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Profª Drª Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia
Prof. Dr. Écio Souza Diniz – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Fágner Cavalcante Patrocínio dos Santos – Universidade Federal do Ceará
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Jael Soares Batista – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Profª Drª Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Profª Drª Talita de Santos Matos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

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
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
Prof^a Dr^a Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Prof^a Dr^a Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Prof^a Dr^a Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof^a Dr^a 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
Prof^a Dr^a Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
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
Prof^a Dr^a Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof^a Dr^a Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Prof^a Dr^a Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
Prof^a Dr^a Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino
Prof^a Dr^a Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
Prof^a Dr^a Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof^a Dr^a Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto
Prof. Dr. Alexandre Leite dos Santos Silva – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás
Prof^a Dr^a Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Douglas Gonçalves da Silva – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Prof^a Dra. Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande
Prof^a Dr^a Luciana do Nascimento Mendes – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá
Prof^a Dr^a Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba
Prof^a Dr^a Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Linguística, Letras e Artes

Prof^a Dr^a Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins
Prof^a Dr^a Angeli Rose do Nascimento – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
Prof^a Dr^a Carolina Fernandes da Silva Mandaji – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof^a Dr^a Denise Rocha – Universidade Federal do Ceará

Prof. Dr. Fabiano Tadeu Grazioli – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Profª Drª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso
Profª Drª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará
Profª Drª Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Profª Drª Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia

Conselho Técnico Científico

Prof. Me. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo
Prof. Me. Adalberto Zorzo – Centro Estadual de Educação Tecnológica Paula Souza
Prof. Me. Adalto Moreira Braz – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba
Prof. Dr. Adilson Tadeu Basquerote Silva – Universidade para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí
Prof. Me. Alexsandro Teixeira Ribeiro – Centro Universitário Internacional
Prof. Me. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão
Profª Ma. Anne Karynne da Silva Barbosa – Universidade Federal do Maranhão
Profª Drª Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico
Profª Drª Andrezza Miguel da Silva – Faculdade da Amazônia
Prof. Dr. Antonio Hot Pereira de Faria – Polícia Militar de Minas Gerais
Prof. Me. Armando Dias Duarte – Universidade Federal de Pernambuco
Profª Ma. Bianca Camargo Martins – UniCesumar
Profª Ma. Carolina Shimomura Nanya – Universidade Federal de São Carlos
Prof. Me. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Ma. Cláudia de Araújo Marques – Faculdade de Música do Espírito Santo
Profª Drª Cláudia Taís Siqueira Cagliari – Centro Universitário Dinâmica das Cataratas
Prof. Me. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará
Profª Ma. Daniela da Silva Rodrigues – Universidade de Brasília
Profª Ma. Daniela Remião de Macedo – Universidade de Lisboa
Profª Ma. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Me. Douglas Santos Mezacas – Universidade Estadual de Goiás
Prof. Me. Edevaldo de Castro Monteiro – Embrapa Agrobiologia
Prof. Me. Eduardo Gomes de Oliveira – Faculdades Unificadas Doctum de Cataguases
Prof. Me. Eduardo Henrique Ferreira – Faculdade Pitágoras de Londrina
Prof. Dr. Edwaldo Costa – Marinha do Brasil
Prof. Me. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita
Prof. Me. Ernane Rosa Martins – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás
Prof. Me. Eivaldo de Sousa Costa Junior – Prefeitura Municipal de São João do Piauí
Profª Ma. Fabiana Coelho Couto Rocha Corrêa – Centro Universitário Estácio Juiz de Fora
Prof. Dr. Fabiano Lemos Pereira – Prefeitura Municipal de Macaé
Prof. Me. Felipe da Costa Negrão – Universidade Federal do Amazonas
Profª Drª Germana Ponce de Leon Ramírez – Centro Universitário Adventista de São Paulo
Prof. Me. Gevair Campos – Instituto Mineiro de Agropecuária
Prof. Dr. Guilherme Renato Gomes – Universidade Norte do Paraná
Prof. Me. Gustavo Krahl – Universidade do Oeste de Santa Catarina
Prof. Me. Helton Rangel Coutinho Junior – Tribunal de Justiça do Estado do Rio de Janeiro
Profª Ma. Isabelle Cerqueira Sousa – Universidade de Fortaleza

Profª Ma. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia
Prof. Me. Javier Antonio Albornoz – University of Miami and Miami Dade College
Prof. Me. Jhonatan da Silva Lima – Universidade Federal do Pará
Prof. Dr. José Carlos da Silva Mendes – Instituto de Psicologia Cognitiva, Desenvolvimento Humano e Social
Prof. Me. Jose Elyton Batista dos Santos – Universidade Federal de Sergipe
Prof. Me. José Luiz Leonardo de Araujo Pimenta – Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria Uruguay
Prof. Me. José Messias Ribeiro Júnior – Instituto Federal de Educação Tecnológica de Pernambuco
Profª Drª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás
Profª Ma. Juliana Thaisa Rodrigues Pacheco – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Kamilly Souza do Vale – Núcleo de Pesquisas Fenomenológicas/UFPA
Prof. Dr. Kárpio Márcio de Siqueira – Universidade do Estado da Bahia
Profª Drª Karina de Araújo Dias – Prefeitura Municipal de Florianópolis
Prof. Dr. Lázaro Castro Silva Nascimento – Laboratório de Fenomenologia & Subjetividade/UFPR
Prof. Me. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Ma. Lilian Coelho de Freitas – Instituto Federal do Pará
Profª Ma. Liliani Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ
Profª Drª Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
Prof. Me. Lucio Marques Vieira Souza – Secretaria de Estado da Educação, do Esporte e da Cultura de Sergipe
Prof. Me. Luis Henrique Almeida Castro – Universidade Federal da Grande Dourados
Prof. Dr. Luan Vinicius Bernardelli – Universidade Estadual do Paraná
Prof. Dr. Michel da Costa – Universidade Metropolitana de Santos
Prof. Dr. Marcelo Máximo Purificação – Fundação Integrada Municipal de Ensino Superior
Prof. Me. Marcos Aurelio Alves e Silva – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo
Profª Ma. Maria Elanny Damasceno Silva – Universidade Federal do Ceará
Profª Ma. Marileila Marques Toledo – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Prof. Me. Ricardo Sérgio da Silva – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Me. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
Profª Ma. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal
Prof. Me. Sebastião André Barbosa Junior – Universidade Federal Rural de Pernambuco
Profª Ma. Silene Ribeiro Miranda Barbosa – Consultoria Brasileira de Ensino, Pesquisa e Extensão
Profª Ma. Solange Aparecida de Souza Monteiro – Instituto Federal de São Paulo
Prof. Me. Tallys Newton Fernandes de Matos – Faculdade Regional Jaguaribana
Profª Ma. Thatianny Jasmine Castro Martins de Carvalho – Universidade Federal do Piauí
Prof. Me. Tiago Silvio Dedoné – Colégio ECEL Positivo
Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

COVID-19 no Brasil: os múltiplos olhares da ciência para compreensão e formas de enfrentamento

Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira
Bibliotecário: Maurício Amormino Júnior
Diagramação: Maria Alice Pinheiro
Edição de Arte: Luiza Alves Batista
Revisão: Os Autores
Organizador: Luís Paulo Souza e Souza

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)

C873 COVID-19 no Brasil [recurso eletrônico] : os múltiplos olhares da ciência para compreensão e formas de enfrentamento 1 / Organizador Luís Paulo Souza e Souza. – Ponta Grossa, PR: Atena, 2020.

Formato: PDF.

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader.

Modo de acesso: World Wide Web.

Inclui bibliografia.

ISBN 978-65-5706-267-8

DOI 10.22533/at.ed.678202608

1. COVID-19 – Brasil. 2. Pandemia. 3. Saúde. I. Souza, Luís Paulo Souza e.

CDD 614.51

Elaborado por Maurício Amormino Júnior | CRB6/2422

Atena Editora

Ponta Grossa – Paraná – Brasil

Telefone: +55 (42) 3323-5493

www.atenaeditora.com.br

contato@atenaeditora.com.br

APRESENTAÇÃO

O ano de 2020 iniciou marcado pela pandemia da COVID-19 [*Coronavirus Disease 2019*], cujo agente etiológico é o SARS-CoV-2. Desde a gripe espanhola, em meados de 1918, o mundo não vivia uma crise sanitária tão séria que impactasse profundamente todos os segmentos da sociedade. O SARS-CoV-2 trouxe múltiplos desafios, pois pouco se sabia sobre suas formas de propagação e ações no corpo humano, demandando intenso trabalho de Pesquisadores(as) na busca de alternativas para conter a propagação do vírus e de formas de tratamento dos casos.

No Brasil, a doença tem se apresentado de forma desfavorável, com elevadas taxas de contaminação e de mortalidade, colocando o país entre os mais atingidos. Em todas as regiões, populações têm sido acometidas, repercutindo impactos sociais, sanitários, econômicos e políticos. Por se tratar de uma doença nova, as lacunas de informação e conhecimento ainda são grandes, sendo que as evidências que vão sendo atualizadas quase que diariamente, a partir dos resultados das pesquisas. Por isso, as produções científicas são cruciais para melhor compreender a doença e seus efeitos, permitindo que se pense em soluções e formas para enfrentamento da pandemia, pautando-se na cientificidade. Reconhece-se que a COVID-19 é um evento complexo e que soluções mágicas não surgirão com um simples “*estalar de dedos*”, contudo, mesmo diante desta complexidade e com os cortes de verbas e ataques de movimentos obscurantistas, os(as) Cientistas e as universidades brasileiras têm se destacado neste momento tão delicado ao desenvolverem desde pesquisas clínicas, epidemiológicas e teóricas até ações humanitária à população.

Reconhecendo que, para entender a pandemia e seus impactos reais e imaginários no Brasil, devemos partir de uma perspectiva realista e contextualizada, buscando referências conceituais, metodológicas e práticas, surge a proposta deste livro. A obra está dividida em três volumes, elencando-se resultados de investigações de diversas áreas, trazendo uma compreensão ampliada da doença a partir de dimensões que envolvem alterações moleculares e celulares de replicação do vírus; lesões metabólicas que afetam órgãos e sistemas corporais; quadros sintomáticos; alternativas terapêuticas; efeitos biopsicossociais nas populações afetadas; análise das relações das sociedades nas esferas culturais e simbólicas; e algumas análises por regiões.

Destaca-se que esta obra não esgota a discussão da temática [e nem foi pensada com esta intenção], contudo, avança ao permitir que os conhecimentos aqui apresentados possam se somar às informações já existentes sobre a doença. Este material é uma rica produção, com dados produzidos de forma árdua e rápida por diversos(as) Pesquisadores(as) de regiões diferentes do Brasil.

Sabemos o quão importante é a divulgação científica e, por isso, é preciso evidenciar a qualidade da estrutura da Atena Editora, que oferece uma plataforma consolidada e

confiável para os(as) Pesquisadores(as) divulgarem suas pesquisas e para que os(as) leitores(as) tenham acesso facilitado à obra, trazendo esclarecimentos de questões importantes para avançarmos no enfrentamento da COVID-19 no país.

Luís Paulo Souza e Souza

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	1
ANÁLISE SITUACIONAL DA COVID-19 NO BRASIL E NOS TRÊS MAIORES ALCANCES DO MUNDO	
Bruna Furtado Sena de Queiroz	
Jaiane Oliveira Costa	
Andreza Moita Morais	
Kamila Cristiane de Oliveira Silva	
Tacyany Alves Batista Lemos	
Cynthia Araújo Frota	
Kamille Regina Costa de Carvalho	
Maria dos Milagres Santos da Costa	
Samuel Oliveira da Vera	
Anderson da Silva Sousa	
Enewton Eneas De Carvalho	
Maria de Jesus Lopes Mousinho Neiva	
DOI 10.22533/at.ed.6782026081	
CAPÍTULO 2	11
FISIOPATOLOGIA DA INFECÇÃO PELA SARS-COV-2: UMA REVISÃO DE LITERATURA VOLTADA PARA A CLÍNICA	
Thalita Albuquerque Ferreira Santos	
Larissa da Costa Veloso	
Thaynara Lindoso Silva Veloso	
DOI 10.22533/at.ed.6782026082	
CAPÍTULO 3	20
MAPEAMENTO CIENTÍFICO DOS TESTES MOLECULARES PARA O DIAGNÓSTICO DE CORONAVIROSES, COM ÊNFASE NA COVID-19: UMA ANÁLISE DE LITERATURA	
Gabrielle Costa Sousa	
Antonio Carlos Pereira de Oliveira	
Darllan Damasceno Fontenele	
Samara Sousa de Pinho	
Katriane Carvalho da Silva	
Ana Patrícia de Oliveira	
André Luis Fernandes Lopes	
Gabiella Pacheco	
DOI 10.22533/at.ed.6782026083	
CAPÍTULO 4	32
ESTUDO PARA O DESENVOLVIMENTO DE UM SWAB DE DESIGN DE CÓDIGO ABERTO POR MANUFATURA ADITIVA: DESIGN E TESTES PRELIMINARES	
João Pedro Inácio Varela	
Alex Ferreira de Lima	
Ygor Cândido Moraes de Lucena	
Vanderlino Barbosa Sena Júnior	
Wanderley Ferreira de Amorim Júnior	
DOI 10.22533/at.ed.6782026084	
CAPÍTULO 5	52
A VITAMINA B12 PODE SER UMA ALTERNATIVA NO TRATAMENTO DE COVID-19?*	
Monyck Jeane dos Santos Lopes	
DOI 10.22533/at.ed.6782026085	

CAPÍTULO 6	61
COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS EM PACIENTES INFECTADOS POR SARS-CoV-2 (COVID-19)	
Josiane Lopes	
DOI 10.22533/at.ed.6782026086	
CAPÍTULO 7	75
NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS OF COVID-19	
Miguel Moni Guerra Cunha da Câmara	
Caroline Sousa Araujo	
Bruna Luanna Silva Lima	
Gabriel Lara Vasques	
DOI 10.22533/at.ed.6782026087	
CAPÍTULO 8	77
CARACTERIZAÇÃO DAS MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS PROVOCADAS PELO NOVO CORONAVÍRUS SARS-COV-2: UMA REVISÃO	
Wellington Manoel da Silva	
Maria Eduarda da Silva	
Willaine Balbino de Santana Silva	
Taysa do Nascimento Silva	
Jessika Luana da Silva Albuquerque	
Claudiane dos Santos da Silva Santana	
Nayara Ranielli da Costa	
Talita Rafaela da Cunha Nascimento	
José Erivaldo Gonçalves	
Décio Henrique Araújo Salvador de Mello	
Joseane da Silva Ferreira	
Maria Angélica Álvares de Freitas	
DOI 10.22533/at.ed.6782026088	
CAPÍTULO 9	82
PATOGÊNESE DO SISTEMA CARDIOVASCULAR EM PACIENTES COM COVID-19	
Amanda Albuquerque Cabral	
Cícero Eduardo Gonçalves Lemos	
Elisberto Nogueira de Souza	
Larissa Rodrigues Mota	
Marcos Ryan Barbosa Rodrigues	
Ramierson Macedo Lima	
Maria do Socorro Vieira Gadelha	
DOI 10.22533/at.ed.6782026089	
CAPÍTULO 10	93
USO DE TERMOGRAFIA POR INFRAVERMELHO NA DETECÇÃO DE FEBRE E TRIAGEM PARA O COVID-19: FUNDAMENTOS, PROCEDIMENTOS E BOAS PRÁTICAS	
Gabriela Di Lorenzo Garcia Scherer	
Bárbara Adelman de Lima	
Carolina Siciliani Aranchipe	
Cecília Gatti Wolff	
Eduarda Herscovitz Jaeger	
Giovana Berger de Oliveira	
Miriam Viviane Baron	
Thomas Miliou	
Bartira Ercília Pinheiro da Costa	
DOI 10.22533/at.ed.67820260810	

CAPÍTULO 11 105

USO DE AZITROMICINA EM ASSOCIAÇÃO COM HIDROXICLOROQUINA NO DESFECHO DO PACIENTE COM COVID-19: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Dante Oliveira de Assis
Ana Beatriz Godinho Resende
Clarissa Macedo Cavalcante Castro
Laíse Carvalho Pereira Buriti
Larissa Carvalho Pereira Buriti
Laryssa Maria Martins Morais
Letícia Moreira Fernandes
Lucas Ravy Pereira Gomes de Souza
Matheus Rodrigues de Souza
Renata Esteves Frota
Rômulo José de Gouveia Filho

DOI 10.22533/at.ed.67820260811

CAPÍTULO 12 113

ESTUDO DO USO DE HIDROXOCLOROQUINA NO TRATAMENTO DE DOENÇA INFECCIOSA POR CORONAVÍRUS

Nathalia Pedrina Costa
Paula Mendes da Silva
Viviane Gadret Bório Conceição

DOI 10.22533/at.ed.67820260812

CAPÍTULO 13 125

A INFLUÊNCIA DA VACINA BACILLE CALMETTE-GUÉRIN (BCG) NO CURSO DA INFECÇÃO POR CORONAVÍRUS, UMA REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA

Anna Júlyya Alemida da Silva Oliveira
Hyanka Kelvia Santos França
Ivan Victor Torres Vieira
Luana Cajado Lima de Oliveira

DOI 10.22533/at.ed.67820260813

CAPÍTULO 14 132

POSSÍVEIS ALVOS ANTIVIRAIS DAS SAPONINAS FRENTE A COVID-19

Irineu Ferreira da Silva Neto
Annalu Moreira Aguiar
Fernando Gomes Figueredo
Bruna Isabella Ferreira Cazé
Inácia Bruna Leite
Maria Nathalya Costa Souza
Rafael da Silva Lima
Elizângela de Andrade dos Santos
Luana Ribeiro de Souza
Emmanuelle Lira Cariry
Bruno Vieira Cariry

DOI 10.22533/at.ed.67820260814

CAPÍTULO 15 147

O SURTO PANDÊMICO E A TRANSMISSIBILIDADE DO CORONAVIRUS E SEU ALTO ÍNDICE DE MORTALIDADE

Naciney Braga Rezak

DOI 10.22533/at.ed.67820260815

CAPÍTULO 16 152

SARS-COV-2 E DENGUE: RISCO DE COINFECÇÃO E CORRELAÇÕES CLÍNICAS EM ÁREAS ENDÊMICAS

Bruna Silveira Barroso
Milena Maria Felipe Girão
Naara de Paiva Coelho
Yuri Mota do Nascimento
Myrna Marcionila Xenofonte Rodrigues
Arian Santos Figueiredo
Maria do Socorro Vieira Gadelha

DOI 10.22533/at.ed.67820260816

CAPÍTULO 17 165

INTERIORIZAÇÃO DA COVID-19: ANÁLISE DA VARIAÇÃO DAS TAXAS DE INCIDÊNCIA NOS MUNICÍPIOS DO ESTADO DO AMAZONAS, BRASIL

Lucas Vitor de Carvalho Sousa
Luís Paulo Souza e Souza
Cléber Araújo Gomes
Daiane Nascimento de Castro
Mayline Menezes da Mata
Juliberta Alves de Macêdo

DOI 10.22533/at.ed.67820260817

SOBRE O ORGANIZADOR..... 178

ÍNDICE REMISSIVO 179

ANÁLISE SITUACIONAL DA COVID-19 NO BRASIL E NOS TRÊS MAIORES ALCANCES DO MUNDO

Data de aceite: 01/08/2020

(UNIPÓS)

Bruna Furtado Sena de Queiroz

Enfermeira, Centro Universitário UNIFACID/WYDEN, Especialista em Saúde Pública pela a IESM, Especialista em Docência do Ensino Superior pela a UNIDIFERENCIAL, Pós-graduanda em Estética Avançada pela a IESM, Teresina-PI.

Jaiane Oliveira Costa

Enfermeira, Centro Universitário UNIFACID/WYDEN, Pós-graduanda em Urgência e Emergência, Teresina-PI.

Andreza Moita Morais

Enfermeira, Centro Universitário UNIFACID/WYDEN, Especialista em Auditoria e Gestão em Saúde Pública pelo Instituto de Ensino Superior Múltiplo. Mestranda em Saúde da Família pela a Universidade Federal do Ceará (UFC), Tianguá-CE.

Kamila Cristiane de Oliveira Silva

Enfermeira, Psicóloga, Mestre em Ciências e Saúde pela Universidade Federal do Piauí, Especialização em Especialização em Programa de Saúde da Família, Especialização em educação profissional na área de saúde pela a UFPI.

Tacyany Alves Batista Lemos

Enfermeira, Mestrado profissional em TERAPIA INTENSIVA, Mestranda em Biotecnologia aplicada a Saúde (FACID-WYDEN), Pós Graduada em MBA em auditoria de serviços de saúde.

Cynthia Araújo Frota

Enfermeira pela UNINASSAU; Pós graduanda em Enfermagem em Terapia Intensiva pela UNIPOS

Kamille Regina Costa de Carvalho

Enfermeira, Centro Universitário UNIFACID/WYDEN, Pós- graduação em Enfermagem em Terapia Intensiva pela UNIPOS, Pós- graduanda em Estética Avançada pelo INCURSOS, Teresina-PI

Maria dos Milagres Santos da Costa

Enfermeira, Graduada pela Associação de Ensino Superior do Piauí- AESPI, Especialista em Urgência e Emergência pelo Centro Universitário UNIFACID/WYDEN, Especialista em ESF e Docência do Ensino Superior pela a FAEME.

Samuel Oliveira da Vera

Enfermeiro. Especialista em Enfermagem Oncológica, Mestrando pelo programa de pós-graduação em Epidemiologia e Vigilância em Saúde do Instituto Evandro Chagas (IEC) – PA.

Anderson da Silva Sousa

Enfermeiro pela faculdade UNINOVAFAPI; Especialista em Terapia Intensiva.

Enewton Eneas De Carvalho

Enfermeiro pela Universidade Federal do Piauí; Esp. Saúde da Família UFMA; Esp. Enfermagem do Trabalho FiJ (Faculdade Integrada de Jacarepaguá).

Maria de Jesus Lopes Mousinho Neiva

Enfermeira, Centro Universitário UNIFACID/WYDEN, Mestre em Enfermagem pela Universidade Federal do Piauí. Especialista em

RESUMO: Introdução: O novo coronavírus que ocasiona a doença COVID-19, foi nomeado como SARS-CoV-2, o qual possui uma alta transmissibilidade e provoca infecção por meio das células epiteliais alveolares presentes no pulmão, podendo levar o indivíduo a óbito. **Objetivo:** descrever e analisar a situação da COVID-19 no Brasil e nos 3 países com maior número de casos no mundo. **Metodologia:** foi realizado um estudo transversal, descritivo, retrospectivo e quantitativo, com dados secundários dos compilados da Universidade Johns Hopkins, EUA. **Resultados:** a pesquisa mostrou que os EUA lideram tanto o número de casos confirmados com 1.559.750, como o de mortes com 92.333, seguido do Brasil com 271.885 casos e 17.983 mortes, Espanha com 232.037 casos e 27.778 mortes, em seguida vem a Itália alcançando 226.699 confirmações de casos e 32.169. **Conclusão:** Os casos de COVID-19 são alarmantes, a pandemia mudou o cotidiano das pessoas, trazendo consigo reflexões. No Brasil o Sistema único de Saúde (SUS) é um grande aliado para frear a doença. **PALAVRAS-CHAVE:** Covid-19; Pandemia; Saúde Pública.

SITUATIONAL ANALYSIS OF COVID-19 IN BRAZIL AND IN THE THREE LARGEST RANGES IN THE WORLD

ABSTRACT: Introduction: The new coronavirus that causes the disease COVID-19, was named as SARS-CoV-2, which has a high transmissibility and causes infection through the alveolar epithelial cells present in the lung, which can lead to death. **Objective:** describe and analyze the situation of COVID-19 in Brazil and in the 3 countries with the highest number of cases in the world. **Methodology:** a cross-sectional, descriptive, retrospective and quantitative study was carried out, with secondary data from compiled by Johns Hopkins University, USA. **Results:** the research showed that the USA leads both the number of confirmed cases with 1,559,750 and the number of deaths with 92,333, followed by Brazil with 271,885 cases and 17,983 deaths, Spain with 232,037 cases and 27,778 deaths, followed by Italy reaching 226,699 case confirmations and 32,169. **Conclusions:** The cases of COVID-19 are alarming, the pandemic has changed people's daily lives, bringing with it reflections. In Brazil, the Unified Health System (SUS) is a great ally to curb the disease. **KEYWORDS:** Covid-19; Pandemic; Public health.

INTRODUÇÃO

A doença do COVID-19 foi relatada primeiramente em 31/12/2019 reconhecida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 12/01/2020. O novo Coronavírus que ocasiona

a doença foi nomeado como SARS-CoV-2, sendo causador de casos de pneumonia na cidade de Whuan na China (DOLCE FILHO; NECHAR; RIBEIRO FILHO, 2020; KENNETH, 2020).

Desde o alerta epidemiológico em 16 de janeiro de 2020 até 31 de março de 2020, 180 países de quase todos os continentes, reportaram casos confirmados da atualmente conhecida como pandemia por COVID-19 (DONG; DU; GARDNER, 2020). O SARS-CoV-2 provoca a infecção por meio das células epiteliais alveolares presentes no pulmão, mediada por receptor através da enzima conversora de angiotensina II (ACE2) como porta de entrada (ZHOU et al., 2020).

O vírus ficou conhecido pelos diversos tipos de infecção do trato respiratório, podendo ocasionar apenas sintomas leves de resfriado até casos graves de pneumonia, falência múltipla de órgãos, edema pulmonar e morte. Sendo que cerca de 80% dos casos são considerados leves e casos muito graves ficam entre 5 a 10%(BRASIL, 2020). O período de incubação é estimado de 1 a 14 dias após a exposição (SINHA et al., 2020).

A transmissão do vírus de humanos para humanos foi confirmada na China e nos EUA e ocorre principalmente por contato com gotículas oriundas do trato expiratório dos pacientes (KENNETH, 2020; WHO, 2020).

No momento no Brasil há perspectivas terapêuticas em fase de teste, especialmente para casos mais graves, que são aqueles que implicam em internação em Unidade de Terapia Intensiva. Desta forma, como não terapêutica inicial para os casos, a doença cursa de acordo com a resposta imune e suscetibilidade individual (DOLCE FILHO; NECHAR; RIBEIRO FILHO, 2020).

Diante do crescimento exponencial de casos, a alta transmissibilidade e suscetibilidade de 100% da população mundial, detalhar dados de forma precisa, permitirá a compreensão do alcance desta pandemia, bem como fortalecer esforços de prevenção. Com isso, este estudo tem como objetivo descrever e analisar a situação da COVID-19 no Brasil e nos 3 países com maior número de casos confirmados no mundo, Itália, Estados Unidos (EUA) e Espanha.

METODOLOGIA

Tratou-se de um estudo transversal, descritivo, retrospectivo e quantitativo, com coleta de dados secundários por meio do compilado de dados realizado pela Universidade Johns Hopkins, EUA até o dia 20 de Maio de 2020.

A população do estudo foram os dados relativos as confirmações de casos de covid-19 no Brasil, Estados Unidos, Itália e Espanha. Foram incluídos todos os dados de casos confirmados desde o aparecimento até o dia 20 de Maio de 2020, sendo o mesmo dia da coleta dos dados.

A organização e análise dos dados ocorreu no dia 20 de maio de 2020, através do

programa Microsoft Excel para realização de análise por meio de números absolutos e posteriormente a construção de gráficos. A discussão realizada a partir da análise, foi dividida em quatro tópicos. Não houve necessidade de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa- CEP por se tratar de dados disponibilizados publicamente pela Universidade Johns Hopkins, EUA.

RESULTADOS

A partir da coleta de dados realizada, de acordo com a (Figura 1), observou-se que os EUA lideram tanto o número de casos confirmados com 1.046.022, como o de mortes com 61.288, seguido da Espanha com 239.639 casos e 24.543 mortes, em seguida vem a Itália alcançando 205.463 confirmações de casos e 27.967 mortes e o país com menor número e o Brasil com 80.246 casos e 5.541 mortes. Contudo, vale ressaltar que por mais que a Espanha tenha mais casos que a Itália, sua mortalidade é menor e os EUA apresenta uma mortalidade baixa proporcionalmente a quantidade de casos, se comparado aos outros países.

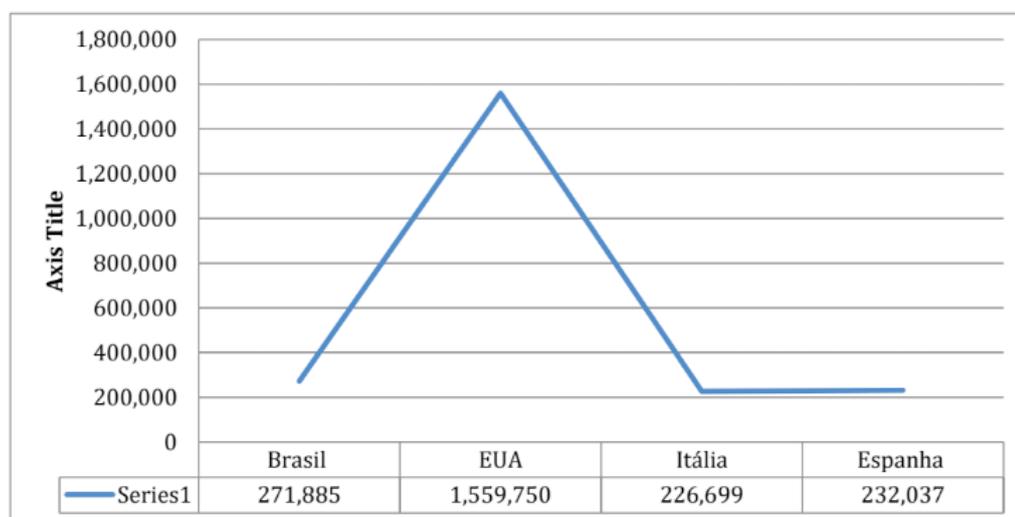


Figura 1. Número de casos confirmados e mortes por COVID-19 até 20 de maio de 2020 por país.

Fonte: Universidade Johns Hopkins, 2020.

No que se refere a mortalidade, por casos confirmados da COVID-19 com base na (Figura 2) os EUA possuem o maior número de óbitos já são 92.333 confirmados, seguido pela a Itália com 32.169 mortes, Espanha com 27.78 óbitos, e o Brasil com 17.983 mortes pela a doença.

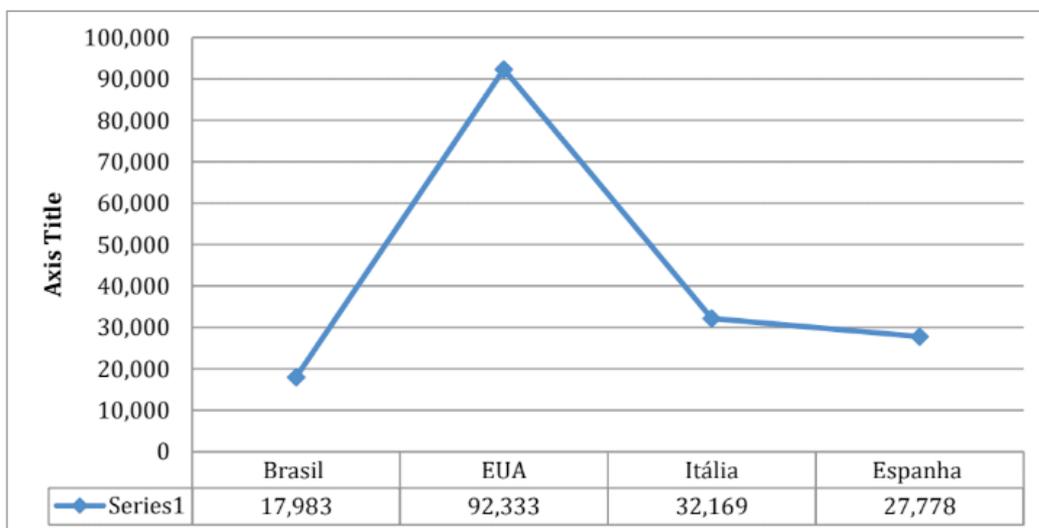


Figura 2. Óbitos confirmados por COVID-19 até 20 de maio de 2020 por país.

Fonte: Universidade Johns Hopkins, 2020.

DISCUSSÃO

COVID-19 evolução dos casos no EUA

Um aspecto considerado relevante no combate ao COVID-19 é a inexistência de um sistema público de saúde para coordenar os serviços de saúde e possibilitar o acesso facilitado à atenção médica. Recentemente o governador de Nova York afirmou que um problema sério quanto às decisões de realocação de pacientes de hospitais superlotados para outros é a falta de coordenação. O que acontecia por lá habitualmente era a competição por pacientes entre os hospitais, o que dificulta a administração de internações (SIQUEIRA, 2020).

No que se refere aos EUA, uma característica própria histórica sempre foi a capacidade de absorver imigrantes de todas as classes, culturas e países, o que acaba por favorecer a rápida disseminação do vírus (SILVA, 2013).

Foi comprovado com a observação do avanço da epidemia nos países, que a demora na tomada de medidas preventivas, afetou drasticamente o número de infectados, o que ocorreu nos EUA. O presidente se recusou a adotar medidas estratégicas até a semana do dia 23 de março, sendo implementadas algumas medidas apenas em alguns estados pelos governadores estaduais, como o fechamento de bares, escolas e todos os serviços não essenciais. O órgão que se responsabiliza pela gerência de emergência nos EUA só iniciou medidas para gerir a epidemia na semana de 23 de março, o que ocasionou em uma resposta tardia e não centralizada à COVID-19 e ainda resultou em uma competição de governadores estaduais até com o governo federal por equipamentos e materiais, gerando uma alta demanda e elevação dos custos (SIQUEIRA, 2020).

Então, por mais que os EUA seja o país mais rico do planeta, a pandemia vem

mostrando que o seu sistema de saúde privado e com visão é primordial de lucro, onde ter saúde não é direito da população, não suficiente para responder de forma eficaz a um agente que não respeita fronteiras, classes sociais e a burocracia. Isto se acentua ainda mais pelo fato de o presidente estar mais preocupado com suas corporações do que com a saúde do seu povo. Mesmo a ciência conseguindo mostrar os seus equívocos, ele resiste ao fato de que as evidências científicas deveriam nortear suas decisões (SIQUEIRA, 2020).

COVID-19 no Brasil, uma crise na saúde pública

Em um momento como esse, a articulação de um sistema de saúde é essencial e o Brasil é o país com um dos maiores sistemas públicos de saúde do mundo, sendo o único a garantir assistência integral e completamente gratuita para toda a população, compreendendo atendimentos básicos e ambulatoriais até internações e cirurgias complexas, como transplantes de órgãos e cirurgias cardíacas entre outras que demandam altos custos e tecnologia (BRASIL, 2014).

Um fator que favorece a organização dos casos de COVID dentro do sistema público é o princípio de descentralização que implica competências centrais para níveis locais, adequando a organização de novas estruturas administrativas, fazendo com que cada estado e município tenha o seu papel na articulação da saúde (SPEDO; TANAKA; PINTO, 2009).

A articulação de redes de atenção em saúde adotada pelo ministério da saúde brasileiro esquematiza o processo de alocação de pacientes. Uma das principais redes que está sendo executada é a rede atenção às urgências, que tem surtido efeito na organização dos casos de COVID-19. A rede é composta por salas de estabilização para pacientes críticos e/ou graves com articulação de outros setores da rede, a depender da necessidade, a Força nacional do SUS para condições de urgência de importância nacional, o Serviço de atendimento móvel de urgência para atendimento pré-hospitalar de condições urgentes e emergentes, as unidades de pronto atendimento (UPAS), a atenção domiciliar e o componente hospitalar para qualificar o atendimento às urgências em ambiente hospitalar (BRASIL, 2014).

No que se refere a letalidade do Brasil, apesar de o país apresentar uma rápida transição demográfica em relação a países desenvolvidos, antes de registrar o processo de envelhecimento populacional, esses países já apresentavam uma população menos jovem, por não terem passado por um período de alta fecundidade como o Brasil, o que faz com que a população idosa do país ser menor se comparado à Itália e Espanha (CARVALHO; GARCIA, 2003). Em 2011, data do último censo demográfico, 42,03% da população brasileira pertencia a faixa de 0 a 24 anos. 47,18% à de 25 a 59 e apenas 10,79% acima de 60 anos, que é a faixa que vem sendo registrada o maior número de mortes no Brasil

e no Mundo (IBGE, 2011; BRASIL, 2020).

COVID-19 na Espanha

A OMS publicou uma curva epidêmica da COVID-19 onde a Espanha é colocada como um dos países com mais casos confirmados da doença, o que significa um grave problema de saúde pública. Estima-se que no país em um só dia foram registrados mais de 850 óbitos pela COVID-19 (BRASIL, 2020).

O aumento do envelhecimento da população é um fato em todo o mundo, o que poderia explicar o elevado número de casos da COVID-19, com uma grande taxa de letalidade, já que na Espanha grande parte da população tem acima de 65 anos. O país tem uma elevada taxa expectativa de vida, e uma comprovação acerca do SARS-CoV-2 é que ele pode ser mais letal em pessoas da terceira idade, já que fisiologicamente são considerados um grupo mais susceptível a complicações e essa é uma das maiores preocupações das autoridades espanholas, a pirâmide etária do país (WISHMANN et al., 2013).

A população idosa com o decorrer do tempo pode apresentar uma série de limitações. Um estudo realizado na Espanha apontou que a maior prevalência de agravos está relacionada à problemas de audição, alterações cardíacas e bronquite crônica, conseqüentemente são alterações que contribuem diretamente para o agravamento de outras doenças e ou vírus, essa situação foi um dos fatores determinantes para o elevado número de casos da COVID-19 na Espanha (SANTOS et al., 2010).

O SARS-CoV-2 teve uma explosão de casos levando a uma grande mudança no mundo, uma série de preocupações foram surgindo principalmente no tocante as organizações de trabalho das equipes de saúde, na Espanha não é diferente. Os hospitais montaram inúmeras medidas para evitar a disseminação do vírus em atividades laborais, onde todas as cirurgias eletivas foram suspensas visando redução de possíveis infecções cruzadas. Na Espanha, bem como no continente europeu os casos de COVID-19 aumentaram de forma alarmante onde a adoção de as medidas de isolamento social foram cruciais para a uma possível redução de casos, sendo necessárias medidas estritas de proteção individual e coletiva, a desinfecção de áreas comuns e a suspensão de reuniões médicas foram implantadas (GALLEGO et al., 2020).

A disseminação de informações na internet é algo rápido, contudo nem sempre é verídico, levando as autoridades de saúde a uma série de preocupações, podendo induzir a sociedade a situações que colocam a vida em risco, indo contra as recomendações oficiais, foram encontrados no início da pandemia notícias induzindo as pessoas a não usar máscaras de proteção e outras medidas errôneas em meio a atual situação de saúde, uma notícia desse tipo pode acarretar casos novos da doença (GARCÍA; JÚLVEZ, 2020).

COVID-19 na Itália

Em um boletim epidemiológico do país, a Itália está entre os 9 países com maior número de óbitos registrados pela doença, com taxa de transmissão alta. Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), na Itália a pirâmide etária é composta por um grande número de idosos, com cerca de 15 milhões de pessoas com idade superior a 60 anos e a expectativa de vida na Itália é superior a 80 anos, o que foi um dos fatores que teve grande influência na quantidade de casos da COVID-19, o país está em terceiro lugar no ranking de maiores óbitos pela pandemia (BRASIL, 2020; BRITO et al., 2018; IBGE, 2015).

A Itália embora seja um país que possui alta expectativa de vida, e é apontado como um país que tem envelhecimento populacional saudável, as limitações fisiológicas da terceira idade por si só, já se constituem como algo que está relacionado ao surgimento de possíveis doenças, uma vez que o sistema imunológico já não possui a mesma vitalidade nessa fase, o que contribuiu para uma explosão de casos da COVID-19 na Itália (BRITO et al., 2018).

As Medidas profiláticas adotadas pelos profissionais na pandemia embora seguindo as orientações de autoridades competentes ainda levam a uma grande preocupação, uma vez que os mesmos estão adoecendo por COVID-19, a calamidade no país é grande mesmo com os inúmeros incentivos financeiros para o enfrentamento da crise, os números são muito altos (BALIBREA et al., 2020).

Um dos desafios para a crise enfrentada no mundo é a não imunidade inata da população contra o COVID-19, embora estejam sendo desenvolvidas vacinas na China, Itália, EUA e outros países, ainda não temos nada concreto, o que preocupa as autoridades de saúde. É importante ressaltar que as terapias antivirais específicas estão se mostrando eficazes para o vírus SARS CoV- 2. A Itália embora seja um país desenvolvido de primeiro mundo apresentou um impacto alarmante preocupando toda a sociedade, já que a doença está levando o sistema de saúde para um colapso (PRATIC et al., 2020).

A crise na saúde por conta do COVID-19 trouxe consigo uma série de mudanças na sociedade, saúde pública, principalmente no tocante aos hábitos de higiene pessoal, onde as pessoas que precisaram adotar as medidas epidemiológicas básicas de higiene e saúde, uso de equipamentos de proteção individual e coletiva que antes era preocupação somente dos profissionais de saúde, passou a ser uma preocupação de comerciantes, empresários e outros que com o auxílio do governo italiano reinventaram as atividades laborais que foram mudadas de forma drástica com a pandemia (SIGNORELLI; FARA, 2020).

CONCLUSÃO

Emergências mundiais como a pandemia de COVID-19, para se obter um controle necessário no seu avanço, é preciso adoção de intervenções de grande abrangência territorial, visto que não pode ser considerado um problema individual, e sim coletivo. Os dados são alarmantes, a evolução da pandemia e as reflexões que surgem é um fato, o que traz grandes preocupações para o mundo, já que existem inúmeras lacunas relacionadas a doença.

Enquanto isso, permanecemos com questões sem resposta: onde isso tudo vai parar? Até quando vai a quarentena? Quais outras medidas precisam ser tomadas para impedir um maior avanço? Como irá se organizar a retomada de atividades? Temos que acompanhar a evolução da pandemia avaliando criticamente informações e dados divulgados.

No Brasil o Sistema único de Saúde (SUS) é um grande aliado para frear o vírus, levando uma esperança para sociedade, é ainda um dos maiores sistemas de saúde do mundo, contudo a colaboração das pessoas com o isolamento social para barrar novos casos, é crucial.

REFERÊNCIAS

- BALIBREA, J. M. et al. Manejo quirúrgico de pacientes com infección por COVID-19. Recomendaciones de La asociaciónespanoladecirujanos. **Ciresp**, v. 98, n. 5, p. 251-259, Madrid, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009739X20300695>
- BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico 10 – COE-COVID19 – 16 de abril de 2020. 2020. Disponível em: <https://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/Abril/16/2020-04-16-BE10-Boletim-do-COE-19h.pdf>
- _____. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico 11 – COE-COVID19 – 17 de abril de 2020. 2020. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/Abril/18/2020-04-17---BE11---Boletim-do-COE-21h.pdf>
- _____. Ministério da saúde. Protocolo de manejo clínico do coronavírus (Covid-19) na atenção primária à saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS). 2020. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/20/20200318ProtpdfocoloManejo-ver002>
- _____. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Implantação das Redes de Atenção à Saúde e outras estratégias da SAS. 2014. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/implantacao_redes_atencao_saude_sas.pdf
- _____. Ministério da Saúde. Seminário Internacional Tendências e Desafios dos Sistemas de Saúde nas Américas São Paulo, Brasil 11 a 14 de agosto de 2002. 2002. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/sistema_saude.pdf
- BRITO, A. M. M. et al. Representações sociais do cuidado e da velhice no Brasil e Itália. **Psic.: Teor. e Pesq.**, v. 34, e. 3455, Brasília, 2018. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ptp/v34/1806-3446-ptp-34-e3455.pdf>
- CARVALHO, J. A. M; GARCIA, R. A. O envelhecimento da população brasileira: um enfoque demográfico. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 19, n. 3, p. 725-733, Rio de Janeiro, 2003. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/csp/v19n3/15876.pdf>

DOLCE FILHO, R; NECHAR, R. C; RIBEIRO FILHO, A. Estudo preliminar de sintomas e medicamentos

prevalentes no gênio epidêmico da pandemia de covid-19 no Brasil. **Comitê Especial de Pesquisa COVID-19 da AMIB**, v. 3, p. 21, São Paulo, 2020. Disponível em: <https://aph.org.br/estudo-preliminar-de-sintomas-e-medicamentos-prevalentes-do-genio-epidemico-da-pandemia-de-covid-19-no-brasil/>

DONG, E; DU, H; GARDNER, L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. **Lancet Infect Dis**, v. 20, n. 5, p. 533-534, Reino Unido, 2020. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30120-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30120-1/fulltext)

GALLEGO, M. A. et al. Impacto de la pandemia por SARS-CoV-2 sobre la actividad y profesionales de un Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo en un hospital terciario. **Rev Cirugía Española**, Madrid, 2020. Disponível em: https://static.elsevier.es/covid/CIRUGI_2264.pdf

GARCÍA, I. H; JÚVEZ, T. G. Assessment of Health Information About COVID-19 Prevention on the Internet: Infodemiological Study. **JMIR Public Health Surveill**, n. 6, p. 1, Atlanta, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32217507>

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo Demográfico 2010: resultados preliminares da amostra. 2011. Disponível em: <https://censo2010.ibge.gov.br/resultados.html>

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Síntese de indicadores sociais: Uma análise das condições de vida. 2015. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv95011.pdf>

KENNETH, M. D. M. Novel Coronavirus (2019-nCov). Jan 2020.

PRATI, C. et al. COVID-19: its impact on dental schools in Italy, clinical problems in endodontic therapy and general considerations. **International Endodontic Journal**, v. 53, p. 723-725, Oxford, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32277770>

SANTOS, Á. S. et al. The net of services aiming the aged's health in Barcelona (Spain) and São Paulo (Brazilian city). **Serv. Soc. Soc**, n. 102, p. 365-386, São Paulo, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ssoc/n102/a10n102.pdf>

SIGNORELLI, C; FARA, G. M. COVID-19: Hygiene and Public Health to the front. **Acta Biomed**, v. 91, n. 3, p. 7-8, Parma, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32275261>

SILVA, J. C. J. A história das políticas migratórias dos Estados Unidos. **Texto & Debates**, n. 20, p. 7-21, Roraima, 2013. Disponível em: <https://revista.ufr.br/textosedebates/article/view/1328>

SINHA, I. P. et al. COVID-19 infection in children. **Lancet Respir Med**, v. 8, p. 446-447, Atlanta, 2020. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30152-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30152-1/fulltext)

SIQUEIRA, C. E. COVID sobe pelo elevador, resposta vai pela escada: a escalada do COVID-19 nos Estados Unidos da América. **Com. Ciências Saúde**, v. 1, suppl. 31, p. 01-06, Distrito Federal, 2020. Disponível em: <http://www.escs.edu.br/revistaccs/index.php/comunicacaoemcienciasdasaude/article/view/646/287>

SPEDO, S. M; TANAKA, O. Y; PINTO, N. R. S. O desafio da descentralização do Sistema Único de Saúde em município de grande porte: o caso de São Paulo, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, v. 25, n. 8, p. 1781-1790, Rio de Janeiro, 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/csp/v25n8/14.pdf>

WHO. Q&A on coronaviruses. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-coronaviruses>

WICHMANN, F. M. A. et al. Companionship groups as support to improve the health of the elderly. **Rev. Bras. Geriatr. Gerontol**, v. 16, n. 4, p. 821-832, Rio de Janeiro, 2013. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbagg/v16n4/1809-9823-rbagg-16-04-00821.pdf>

ZHOU, P. et al. Pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature**, v. 579, n. 7798, p. 270-3, Reino Unido, 2020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2012-7>

FISIOPATOLOGIA DA INFECÇÃO PELA SARS-COV-2: UMA REVISÃO DE LITERATURA VOLTADA PARA A CLÍNICA

Data de aceite: 01/08/2020

Data de submissão: 05/05/2020

Thalita Albuquerque Ferreira Santos

Universidade Federal do Maranhão

Imperatriz - Maranhão

<http://lattes.cnpq.br/0011718972869384>

Larissa da Costa Veloso

Universidade Federal do Maranhão

São Luís - Maranhão

<http://lattes.cnpq.br/3797581984079591>

Thaynara Lindoso Silva Veloso

Universidade Federal do Maranhão

São Luís - Maranhão

<http://lattes.cnpq.br/2326749422765003>

RESUMO: **Introdução:** O SARS-CoV-2 pertencente a família do Coronavírus foi descrito, em 2019, na cidade de Wuhan (China) como o responsável pela fisiopatologia da COVID-19. Tal vírus apresenta similaridades genéticas e sintomatológicas com outros vírus, como o SARS-CoV e o MERS-CoV. **Objetivos:** O presente estudo busca compreender a fisiopatologia do SARS-CoV-2 e sua relação com a manifestação clínica dos pacientes infectados pelo vírus a partir de uma revisão de literatura. **Metodologia:** A revisão foi feita

a partir da busca artigos científicos nas bases eletrônicas SciELO e PUBMED, empregando os descritores “Coronavírus”, “Infecções por Coronavirus” e “Fisiopatologia”. **Discussão:** O SARS-CoV-2 é o novo membro dos Coronavírus, pertencente ao gênero *Betacoronavirus*. Dentre os principais sintomas da COVID-19 destacam-se febre, fadiga e tosse, que são semelhantes aos dos casos infectados com SARS-CoV e MERS-CoV. A proteína da espícula do envelope (S) é importante para o SARS-CoV-2, ela mede a ligação dos receptores e a fusão das membranas, sendo assim é crucial para determinar o tropismo e a capacidade de transmissão do hospedeiro. As imagens tomográficas revelaram que existem manchas brancas características chamadas “vidro fosco”, na maioria dos pacientes. As respostas imunitárias induzidas pela infecção pelo SARS-CoV-2 são de duas fases: a de proteção e a de dano. **Considerações Finais:** A partir das análises elaboradas nesse presente estudo, percebe-se a importância do conhecimento da fisiopatologia para a clínica. Posto que o entendimento das características genéticas e imunológicas do SARS-CoV-2 são essenciais para a compreensão do quadro clínico e da história da infecção, sinalizando estratégias imunitárias que visam mitigar a transmissão, a

morbidade e a mortalidade da doença.

PALAVRAS-CHAVE: Coronavírus; Vírus do SARS; Betacoronavírus; Infecções por Coronavirus; Fisiopatologia.

PHYSIOPATHOLOGY OF SARS-COV-2 INFECTION: A REVIEW OF THE LITERATURE FOCUSED ON THE CLINIC

ABSTRACT: Introduction: The SARS-CoV-2 belonging to the Coronavirus family was described in 2019 in the city of Wuhan (China) as responsible for the pathophysiology of COVID-19. Such virus presents genetic and symptomatological similarities with other viruses, such as SARS-CoV and MERS-CoV. **Objectives:** This study aims to understand the pathophysiology of SARS-CoV-2 and its relationship with the clinical manifestation of patients infected by the virus from a literature review. **Methods:** The review was made from the search for scientific articles in the SciELO and PUBMED electronic bases, using the descriptors “Coronavirus”, “Coronavirus Infections” and “Physiopathology”. **Discussion:** SARS-CoV-2 is a new member of coronaviruses, belonging to the genus *Betacoronavirus*. Among the main symptoms of COVID-19 are fever, fatigue and cough, which are similar to those of cases infected with SARS-CoV and MERS-CoV. The envelope spicule protein (S) is important for SARS-CoV-2, it measures receptor binding and membrane fusion, so it is crucial to determine the tropism and host transmission capacity. Tomography has revealed that there are characteristic white spots called “ground glass” in most patients. The immune responses induced by SARS-CoV-2 infection are of two phases: protection and damage. **Conclusions:** From the analyses elaborated in this study, the importance of the knowledge of the physiopathology for the clinic can be perceived. As long as the understanding of the genetic and immunological characteristics of SARS-CoV-2 are essential for the understanding of the clinical picture and the infection history, signaling immune strategies that aim to mitigate the transmission, morbidity and mortality of the disease.

KEYWORDS: Coronavirus; SARS Virus; Betacoronavirus; Coronavirus Infections; Physiopathology.

INTRODUÇÃO

O SARS-CoV-2 é um membro da família do Corona vírus que em dezembro de 2019, foi descrita na cidade de Wuhan, na China, como o responsável pela fisiopatologia da COVID-19 (HE et al., 2020); a subfamília *Coronavirinae* compreende quatro gêneros: *Alfacoronavírus*, *Betacoronavírus*, *Gammacoronavírus* e *Deltacoronavírus*, sendo a espécie SARS-CoV-2 integrante dos *Betacoronavírus*, que infectam somente mamíferos (KUMAR et al., 2020).

O mais recente vírus apresenta material genético semelhante à outras espécies causadoras de síndromes respiratórias originárias da família do Corona vírus, a exemplo

do SARS-CoV e MERS-CoV (ZHOU et al., 2020). No entanto, o SARS-CoV-2 tem exposto maior capacidade de disseminação entre a população humana (WRAPP et al., 2020) e possui aspectos clínicos divergentes das infecções virais mencionadas anteriormente (LIU et al., 2020).

Os pacientes diagnosticados pela COVID-19 podem se diferenciar de acordo com a gravidade sintomatológica (WU et al., 2020), revelando desde manifestações brandas com mínimo dano pulmonar até quadros severos de dispneia e comprometimento dos sistemas vitais (WU et al., 2020). Nesse sentido, estudos sugerem que o SARS-CoV-2 exprime amplo espectro de interação com o receptor hospedeiro (WRAPP et al., 2020), a partir de novos locais viáveis para glicosilação da proteína S (KUMAR et al., 2020) e afinidade do envelope viral de 10-20 vezes maior com o receptor característico do vírus responsável pela COVID-19 na célula, a ECA2 (receptor da enzima conversora de angiotensina 2), quando em comparação com o SARS-CoV (WRAPP et al., 2020).

As manifestações radiológicas indicam progressão rápida entre os pacientes afetados pela COVID-19, assinalando, também, manchas brancas características conhecidas como “vidro fosco”. Ainda é possível conter infiltrações pneumônicas invasivas, que caracterizam a presença de líquido nos pulmões (PROMPETCHARA et al., 2020). O tecido pulmonar pode ainda ter formação de uma membrana hialina decorrente da descamação evidente de pneumócitos, sugestivo de síndrome de desconforto respiratório agudo (SDRA) em fase precoce.

No sistema imunitário, a resposta à invasão patogênica se dá por quadros inflamatórios progressivos que resultam em uma ação mediada por macrófagos e granulócitos, repercutindo na apresentação de manifestações clínicas características da infecção por SARS-CoV-2, tal como a insuficiência respiratória. Os pacientes contaminados que progridem para uma condição grave geralmente são afetados pela síndrome de liberação de citocinas (SRC), seus níveis leucocitários atingem números elevados e geram um quadro de linfocitopenia. (PROMPETCHARA et al., 2020).

Diante da magnitude do problema e o rápido avanço da doença no contexto mundial, o artigo busca esclarecer a fisiopatologia do SARS-CoV-2 e as resultantes clínicas em pacientes contaminados, enfatizando o papel das proteínas virais e seus efeitos na expressão da COVID-19 em humanos.

OBJETIVO

Compreender a fisiopatologia do SARS-CoV-2 e sua relação com a manifestação clínica dos pacientes infectados pelo vírus a partir de uma revisão de literatura.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo bibliográfico e natureza básica, a partir de um corte transversal. Os artigos foram selecionados das plataformas científicas *The Scientific Electronic Library Online (SciELO)*; *National Library of Medicine MEDLINE (PubMed)*, utilizando-se os descritores “Coronavírus”, “Vírus do SARS”, “Betacoronavírus”, “Infecções por Coronavírus” e “Fisiopatologia”.

Foram incluídos os artigos que tratavam principalmente da filogenia do SARS-CoV-2, da fisiopatologia no organismo humano, das reações sintomáticas desencadeadas pelo vírus e também dos mecanismos de defesa empregados pelo sistema imune no combate à infecção pelo vírus.

DISCUSSÃO

O SARS-CoV-2 é um novo membro dos coronavírus, que constituem um grande grupo de vírus RNA de cadeia única e de sentido positivo. A subfamília Coronavirinae compreende quatro gêneros: *Alfacoronavírus*, *Betacoronavírus*, *Gammacoronavírus* e *Deltacoronavírus*. A transmissão de alfacoronavírus e betacoronavírus está limitada aos mamíferos e causa doenças respiratórias nos seres humanos, como o coronavírus SARS (SARS-CoV) e o coronavírus da síndrome respiratória do Médio Oriente (MERS-CoV), enquanto os gammacoronavírus e os deltacoronavírus infectam as aves e também os mamíferos. Os coronavírus provocam várias doenças envolvendo sistemas respiratório, entérico, hepático e neurológico com gravidade variável em humanos e animais. As infecções por coronavírus humano têm tradicionalmente causado uma baixa percentagem de infecções respiratórias anuais. Existem HCoV-OC43 (*Betacoronavírus*), HCoV-229E (*Alfacoronavírus*), HCoV-NL63 (*Alfacoronavírus*) e HCoV-HKU1 (*Betacoronavírus*), que causam doenças respiratórias leves (KUMAR et al., 2020).

Dentre os principais sintomas da COVID-19 destacam-se febre, fadiga e tosse, que são semelhantes aos dos casos infectados com SARS-CoV e MERS-CoV. Um estudo demonstrou que o SARS-CoV-2 partilha 79,5% da identidade da sequência do SARS-CoV. A análise também mostrou que o SARS-CoV-2 partilha 96,2% da identidade global da sequência genômica do RaTG13, que é uma pequena região RdRp de um coronavírus de morcego (HE et al., 2020). Uma análise filogenética revelou que o SARS-CoV-2 pertence ao subgênero Sarbecovirus do gênero Betacoronavírus e é distinto do SARS-CoV. A evolução do vírus 2019-nCoV pode ser resultado da recombinação do RNA entre os vírus, como no caso da cepa SZ3 do SARS-CoV, que surgiu da recombinação das cepas de morcegos Rf4092 e WIV16 existentes (KUMAR et al., 2020).

A infecção do coronavírus é iniciada através da interação do envelope viral com a membrana celular do hospedeiro. A internalização do vírus depende também dos

sítios de glicosilação presentes na glicoproteína viral. O envelope viral é constituído por três proteínas: as espículas do envelope (S), a membrana (M) (duas glicoproteínas) e o envelope (E) (proteína não glicosilada). As proteínas M e E são necessárias para a morfogênese, a montagem e o desenvolvimento do vírus. A proteína S é clivada em duas subunidades S1 e S2, na qual S1 compreende um domínio mínimo de ligação dos receptores (270-510) que ajuda na ligação dos receptores e S2 facilita a fusão das membranas. A proteína S é crucial para a ligação de receptores, fusão de membranas, internalização do vírus, tropismo de tecidos e gama de hospedeiros e, portanto, é o alvo crucial para o desenvolvimento de vacinas (KUMAR et al., 2020).

A proteína da espícula do envelope (S) é importante para o SARS-CoV-2. A proteína S medeia a ligação dos receptores e a fusão das membranas, sendo assim é crucial para determinar o tropismo e a capacidade de transmissão do hospedeiro. A análise da estrutura sugeriu que o domínio de ligação do receptor era composto por um núcleo e um subdomínio externo. A enzima conversora da angiotensina II (ECA2) era conhecida como receptor celular para o SARS-CoV. Tal como o SARS-CoV, o SARS-CoV-2 também utiliza a ECA2 como receptor de entrada nas células de expressão do ECA2, indicando que o SARS-CoV-2 pode partilhar o mesmo ciclo de vida com o SARS-CoV. Um estudo indicou uma análise biofísica e estrutural que a proteína S do SARS-CoV-2 liga a ECA2 com cerca de 10 a 20 vezes mais afinidade do que a proteína S do SARS-CoV. A elevada afinidade entre a proteína S e a ECA2 humana pode facilitar a propagação do SARS-CoV-2 nas populações humanas. Entretanto, o SARS-CoV-2 não utiliza outros receptores do vírus corona, como a aminopeptidase N e o dipeptidil 3 peptidase 4 (DPP4) para entrar nas células (HE et al., 2020).

Em um estudo, foi analisada a glicoproteína S de 2019-nCoV considerando a sua importância para a fixação do vírus ao receptor de células hospedeiras e comparando-se com a sua cepa de referência anterior SARS-CoV para variação de sequência, padrão de glicosilação, divergência estrutural e antigénica para uma melhor compreensão da patogénese viral e antigenicidade. Em comparação ao SARS-CoV, descobriu-se que o pico da glicoproteína de 2019-nCoV apresenta novos locais de glicosilação, tais como NGTK, NFTI, NLTT e NTSN, que podem ser os resultados da variação da sequência. Além disso, descobrimos também que o pico da glicoproteína 2019-nCoV apresenta locais de glicosilação comuns que também estavam presentes no SARS-CoV, tais como NITN, NGTI, NITN, NFSQ, NESL, NCTF e NNTV. Tais dados de glicosilação sugerem que o CoV de 2019 pode interagir com o receptor hospedeiro utilizando novos locais de glicosilação que podem afectar o processo de internalização e da patogénese associada (KUMAR et al., 2020).

As imagens tomográficas revelaram que existem manchas brancas características chamadas “vidro fosco”, em todos os pacientes, ainda pode também conter líquido nos pulmões, as chamadas infiltrações pneumônicas invasivas. O achado primário da biópsia

na autópsia foi lesão alveolar difusa bilateral com exsudados de fibromixóides celulares e infiltrados inflamatórios mononucleares intersticiais dominados por linfócitos. Ainda, são identificadas células sincíticas multinucleadas com pneumócitos atípicos aumentados caracterizados por grandes núcleos, citoplasma granular anfófilico e núcleos proeminentes nos espaços intra-alveolares, mostrando alterações virais de tipo citopático. Estas características patológicas mostram grandes semelhanças com a infecção por SARS-CoV e MERS-CoV. O tecido pulmonar pode ter formação de membrana hialina decorrente de uma descamação evidente de pneumócitos, sugestivo de síndrome de desconforto respiratório agudo (SDRA) em fase precoce. Além disso, as amostras de biópsia hepática do doente com COVID-19 apresentaram esteatose microvesicular moderada e atividade lobular e portal ligeira, indicando que a lesão poderia ter sido causada quer por infecção por SARS-CoV-2 ou por lesão hepática induzida por fármacos (XU et al., 2020).

As respostas imunitárias induzidas pela infecção pelo SARS-CoV-2 são de duas fases. Durante a incubação e as fases não graves, é necessária uma resposta imunitária específica adaptativa para eliminar o vírus e para impedir a progressão da doença para fases graves. Posto isso, as estratégias para reforçar as respostas imunitárias (antissoro ou IFN α peguado) nesta fase são certamente importantes. Para o desenvolvimento de uma resposta imunitária protetora endógena nas fases de incubação e não grave, o hospedeiro deve estar em bom estado geral de saúde e com um histórico genético adequado que elucida uma imunidade antiviral específica. No entanto, quando uma resposta imunitária protetora é prejudicada, o vírus propaga-se e ocorre a destruição maciça dos tecidos afetados, especialmente em órgãos com expressão elevada da ECA2, como no intestino e no rim (SHANMUGARAJ et al., 2020). As células danificadas induzem uma inflamação inata nos pulmões que é largamente mediada por macrófagos e granulócitos pró-inflamatórios. A inflamação pulmonar é a principal causa de distúrbios respiratórios graves que ameaçam a vida (XU et al., 2020).

Constatou-se também que a contagem de células periféricas TCD4 e TCD8 foi substancialmente reduzida, enquanto o seu estado estava hiperativado, o que foi evidenciado pelas elevadas proporções de HLA-DR (CD4 3-47%) e CD38 (CD8 39-4%) frações duplamente positivas. Além disso, verificou-se um aumento da concentração de CCR6+ (receptor de quimiocina do tipo CC6) Th17 (linfócitos T auxiliares) altamente pró-inflamatórios nas células T CD4. Constatou-se também que as células TCD8 continham concentrações elevadas de grânulos citotóxicos, em que 31-6% das células eram perforina positivas, 64-2% das células eram granulisina positivas e 30-5% das células eram granulisina e perforina duplopositivas. Os resultados, obtidos pelo estudo, implicam que a hiperativação das células T, manifestada pelo aumento do Th17 e pela elevada citotoxicidade das células T CD8, é responsável, em parte, pela grave lesão imunitária deste doente (XU et al., 2020). Os doentes em condições graves geralmente são afetados pela síndrome de liberação de citocinas (SRC). Observa-se neles uma contagem elevada de leucócitos, o que sugere

uma associação com a linfocitopenia, que é frequentemente observada em doentes com COVID-19 grave, o SRC causado pelo vírus SARS-CoV-2 tem de ser mediado por leucócitos que não as células T. Em qualquer caso, o bloqueio da IL-6 pode ser eficaz, assim como o bloqueio da IL-1 e da TNF pode também beneficiar os doentes (PROMPETCHARA et al., 2020).

A maioria das autópsias confirmaram que os pulmões estão cheios de geleia líquida transparente, muito parecida com os pulmões de afogamento úmido. Embora a natureza da geleia transparente ainda não tenha sido determinada, o ácido hialurônico (HA) está associado à SDRA, durante a infecção pela SRA, a produção e a regulação do ácido hialurônico é defeituosa. Os níveis de citocinas inflamatórias (IL-1, TNF) são elevados nos pulmões de pacientes COVID-19 e estas citocinas são fortes indutores de HA-synthase-2 (HAS2) em CD31+ endotélio, EpCAM+ células epiteliais pulmonares, e fibroblastos (SHI et al., 2020). Tendo em vista que o ácido hialurônico (HA) tem a capacidade de absorver água até 1000 vezes o seu peso molecular. Infere-se que a redução da presença ou inibição da produção de HA é uma grande promessa para ajudar os pacientes da COVID-19 a respirar. A administração de hialuronidase de grau médico nos pacientes busca reduzir a acumulação de HA e assim limpar a geleia no pulmão. Também pode-se utilizar um medicamento de terapia biliar clinicamente aprovado, a Hymecromona (4-MU), um inibidor da HAS2. A inflamação pulmonar induzida por lipopolissacarídeo pode ser aliviada pela 4-MU (PROMPETCHARA et al., 2020).

Considerando o que foi supracitado, evidencia-se que uma divisão em duas fases é muito importante: a primeira fase de proteção baseada na defesa imunitária e a segunda fase danosa, induzida pela inflamação. Deve-se tentar reforçar as respostas imunitárias durante a primeira fase, suprimindo-a na segunda fase. Alguns tratamentos relacionados às lesões pulmonares preveem que a vitamina B3 é altamente protetora dos pulmões, sendo assim, pode ser utilizada assim que a tosse começa. Quando a dificuldade respiratória se torna aparente, a hialuronidase pode ser utilizada por via intratraqueal e ao mesmo tempo pode ser administrada 4-MU para inibir a HAS2, minimizando assim os sintomas graves (PROMPETCHARA et al., 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir de análises fundamentadas, majoritariamente, em publicações científicas chinesas durante o ano de 2020, certifica-se, no presente estudo, a seriedade da ação patogênica estabelecida pelo vírus da subfamília *Coronavirinae*, o SARS-CoV-2. Tal fato é resultado das implicações decorrentes da interação viral com as células hospedeiras no paciente diagnosticado pela COVID-19, realçando que conhecimentos acerca da fisiopatologia do vírus são substanciais para a clínica.

Determinadas características abrangendo a ligação entre o receptor específico ECA2 e a proteína S, assim como o aumento de locais de glicosilação, influenciam no processo de proliferação viral e a resposta imunológica do paciente, particularizando uma linha de cuidado médica distinta da empregada em síndromes respiratórias originárias de outras espécies de Coronavírus, a exemplo do SARS-CoV e MERS-CoV.

Posto isto, cabe ressaltar a importância do reconhecimento de padrões de imagens radiológicas, já que a maioria dos pacientes infectados pela doença assinalam manchas brancas características conhecidas como “vidro fosco”. Sendo assim, tal padrão é fundamental não apenas para entender a fisiopatologia e a história da infecção, mas também para ajudar na progressão do quadro clínico do paciente e no potencial desenvolvimento de possíveis complicações que ele possa ter.

Considerando a resposta imune desencadeada pelo padrão clínico da doença, na qual há uma divisão em duas fases, onde a primeira fase é de proteção baseada na defesa imunitária e a segunda fase é um produto de uma inflamação potencial. Infere-se que o desenvolvimento de estratégias para reforçar a resposta imunitária do organismo infectado é primordial, tendo em vista uma supressão da doença na segunda fase. Com base nisso, somada as medidas de isolamento, seria assim, possível uma redução na morbidade e na mortalidade, minimizando também a transmissão da doença.

REFERÊNCIAS

HE, F.; DENG, Y.; LI, W. **Coronavirus disease 2019: What we know?** *J Med Virol.* 2020;1–7. DOI: 10.1002/jmv.25766.

KUMAR, S.; MAURYA, V.K.; PRASAD, A.K. et al. **Structural, glycosylation and antigenic variation between 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) and SARS coronavirus (SARS-CoV).** *VirusDis.* 31, 13–21 (2020). <https://doi.org/10.1007/s13337-020-00571-5>

LIU, J.; ZHENG, X.; TONG, Q. et al. **Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV.** *J Med Virol.* 2020; 92(5):491-494. <https://doi.org/10.1002/jmv.25709>

PROMPETCHARA E.; KETLOY, C.; PALAGA, T. **Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic.** *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology.* 2020 Mar;38(1):1-9. DOI: 10.12932/ap-200220-0772.

SHANMUGARAJ, B.; SIRIWATTANANON, K.; WANGKANONT, K.; PHOOLCHAROEN, W. **Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19).** *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology.* 2020 Mar;38(1):10-18. DOI: 10.12932/ap-200220-0773.

SHI, Y.; WANG, Y.; Shao, C. et al. **COVID-19 infection: the perspectives on immune responses.** *Cell Death Differ* 27, 1451–1454 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41418-020-0530-3>

VELAVAN, T. P.; MEYER, C. G. (2020). **The COVID-19 epidemic.** *Tropical medicine & international health : TM & IH,* 25(3), 278–280. <https://doi.org/10.1111/tmi.13383>

XU, Z. et al. **Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome.** *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):420-422. DOI: [https://doi.org/110.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/110.1016/S2213-2600(20)30076-X)

WRAP, D.; WANG, N.; CORBET, K.S. et al. **Cryo-EM structure of the 2019nCoV spike in the prefusion conformation.** *Science.* 2020;367:1260-1263.

WU, Z.; MCGOOGAN, J. M. **Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese center for disease control and prevention.** *JAMA.* 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>. [published online ahead of print February 24, 2020].

Wuhan Municipal Health Commission. **Report of Clustering Pneumonia of Unknown Etiology in Wuhan City.** 2019. <http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/showDetail/2019123108989>. Accessed December 31, 2019.

ZHOU, P.; YANG, X.L.; WANG, X.G. et al. **A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin.** *Nature.* 2020;579: 270-273.

MAPEAMENTO CIENTÍFICO DOS TESTES MOLECULARES PARA O DIAGNÓSTICO DE CORONAVIROSES, COM ÊNFASE NA COVID-19: UMA ANÁLISE DE LITERATURA

Data de aceite: 01/08/2020

Data de submissão: 08/06/2020

André Luis Fernandes Lopes

Universidade Federal do Delta do Parnaíba

Parnaíba – PI

<http://lattes.cnpq.br/1319606567182092>

Gabrielle Costa Sousa

Universidade Federal do Delta do Parnaíba

Parnaíba – PI

<http://lattes.cnpq.br/6377406126234700>

Antonio Carlos Pereira de Oliveira

Universidade Federal do Delta do Parnaíba

Parnaíba – PI

<http://lattes.cnpq.br/1016080384143966>

Darllan Damasceno Fontenele

Universidade Federal do Delta do Parnaíba

Parnaíba – PI

<http://lattes.cnpq.br/2140730862429039>

Samara Sousa de Pinho

Universidade Federal do Delta do Parnaíba

Parnaíba – PI

<http://lattes.cnpq.br/3994419821854715>

Katriane Carvalho da Silva

Universidade Federal do Delta do Parnaíba

Parnaíba – PI

<http://lattes.cnpq.br/6871483096007238>

Ana Patrícia de Oliveira

Universidade Federal do Piauí

Parnaíba – PI

<http://lattes.cnpq.br/3576851106155472>

Gabriella Pacheco

Universidade Federal do Piauí

Parnaíba – PI

<https://orcid.org/0000-0001-9042-8251?lang=pt>

RESUMO: Em dezembro de 2019, foram relatados alguns casos de pneumonia de etiologia desconhecida na cidade de Wuhan, na China. Investigações subsequentes indicaram tratar-se de um novo coronavírus, denominado SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) responsável por causar a doença COVID-19. Em virtude da pandemia de SARS-CoV-2, o método de detecção de ácido nucléico viral por Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa em tempo real (RT-PCR) foi um dos métodos mais rapidamente estabelecidos para o diagnóstico laboratorial. No entanto, trata-se de um método que apresenta limitações. Diante desse contexto, o presente estudo objetivou realizar um levantamento de artigos direcionados para os diferentes métodos moleculares utilizados para detecção do novo

coronavírus. O levantamento científico foi realizado utilizando palavras-chave gerais e específicas nos bancos de dados PubMed (Public MEDLINE), Scopus, Web of Science e SciELO (Scientific Electronic Library Online). A partir do levantamento científico, obtivemos números consideráveis de artigos tendo como tema o diagnóstico da emergente COVID-19. O banco Scopus destacou-se, com 48,37%, seguido pela Web of Science com 29,79% e PubMed com 21,34%. Por outro lado, o banco de dados SciELO apresentou menos de 1% de artigos depositados. Através dos resultados, percebe-se que os estudos estão voltados para a determinação de novos métodos moleculares de forma que possam atuar na otimização do diagnóstico já clinicamente realizado por meio da RT-PCR.

PALAVRAS-CHAVE: SARS-CoV-2. COVID-2019. Detecção molecular. RT-PCR.

SCIENTIFIC MAPPING OF MOLECULAR TESTS FOR DIAGNOSIS OF CORONAVIROSI, WITH EMPHASIS ON COVID-19: AN ANALYSIS OF ARTICLES

ABSTRACT: In December 2019, some cases of pneumonia of unknown etiology were reported in the city of Wuhan, China. Subsequent investigations have indicated that it is a new coronavirus, called SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) responsible for causing COVID disease 19. Due to the SARS-CoV-2 pandemic, the method of detecting viral nucleic acid by Real-Time Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) was one of the most rapidly established methods for laboratory diagnosis. However, it is a method that has limitations. Given this context, the present study aimed to conduct a survey of articles directed to the different molecular methods used to detect the new coronavirus. The scientific survey was carried out using general and specific keywords in the PubMed (Public MEDLINE), Scopus, Web of Science and SciELO (Scientific Electronic Library Online) databases. From the scientific survey, we obtained considerable numbers of articles on the diagnosis of the emerging COVID-19. The Scopus bank stood out, with 48.37%, followed by Web of Science with 29.79% and PubMed with 21.34%. On the other hand, the SciELO database presented less than 1% of articles deposited. Through the results, it can be seen that the studies are focused on the determination of new molecular methods so that they can act in the optimization of the diagnosis already clinically made through RT-PCR.

KEYWORDS: SARS-CoV-2. COVID-2019. Molecular detection. RT-PCR.

1 | INTRODUÇÃO

No final de dezembro de 2019, foram relatados na cidade de Wuhan, na China alguns casos de pneumonia de etiologia desconhecida e em janeiro de 2020 uma análise profunda de sequenciamento de amostras do trato respiratório indicou tratar-se de um novo coronavírus, que então foi denominado como *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) e a enfermidade causada pelo vírus foi chamada de COVID-19 (*Coronavirus disease 2019*) (WU et al., 2020; ZHOU et al., 2020). A sintomatologia

apresentada pela COVID-19 está relacionada ao estado imune dos infectados, que podem ser isentos de sintomas ou apresentá-los de forma leve a grave. As manifestações clínicas incluem febre, tosse, falta de ar e em estados mais graves falhas de múltiplos órgãos como pulmão, coração e fígado (WANG et al., 2020).

O vírus SARS-CoV-2, apresenta uma alta transmissibilidade que se dá através de contato via gotículas respiratórias geradas pela tosse e espirros ou pelo contato com superfícies contaminadas (LAI et al., 2020). Os números de infectados aumentam em proporções alarmantes e segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), desde o primeiro caso identificado de COVID-19 em dezembro de 2019 até 04 de junho de 2020 foram confirmados no mundo 6.416.828 casos e 382.867 mortes (WHO, 2020). Entre as principais prioridades que facilitem intervenções de saúde pública para reduzir o avanço da pandemia está o diagnóstico laboratorial confiável, visto que, é utilizado como um indicador de isolamento, alta ou transferência dos pacientes diagnosticados com a COVID-19 (LI et al., 2020).

A detecção do ácido nucleico viral por reação em cadeia da polimerase via transcrição reversa (RT-PCR) atualmente é considerado padrão ouro para diagnóstico do SARS-CoV-2 em amostras respiratórias de pacientes com suspeita de COVID-19 (DASHRAATH et al., 2020). No entanto, para um diagnóstico confiável por RT-PCR algumas condições como os tipos de amostra, estágio da infecção, a habilidade durante a coleta, transporte de amostras e o desempenho dos kits podem influenciar na sensibilidade desse teste, assim como em atrasos no diagnóstico e conseqüentemente no tratamento (ZHAO et al., 2020).

A busca por um método de detecção sensível, reprodutível, preciso e rápido para a COVID-19 é crucial para reduzir a transmissão comunitária, iniciar o rastreamento de infectados e fornecer tratamento oportuno (HE et al., 2020). Diante disso, objetiva-se com este trabalho realizar uma prospecção científica, verificando artigos que abordem os testes moleculares para diagnóstico de coronavírus com ênfase na COVID-19 e avaliar suas potencialidades e eficácia.

2 | METODOLOGIA

Para realização da presente prospecção científica, buscamos artigos acerca do diagnóstico do novo coronavírus. O levantamento científico foi realizado nos principais bancos de dados, sendo eles o PubMed (*Public MEDLINE*), Scopus, Web of Science e SciELO (*Scientific Electronic Library Online*). Visando uma pesquisa completa, utilizamos palavras-chave direcionadas para o diagnóstico abrangente (“*diagnosing*”, “*diagnostic*”, “*diagnosis*” e “*identification kits markers*”) e o diagnóstico específico (“*molecular*” e “*assay*”), sendo este último para atingir o objetivo do estudo. O levantamento dos artigos foi realizado no mês de abril de 2020, especificamente até a data 22/04/2020. Adotamos

critérios de inclusão para a contagem final dos artigos, entrando na contagem apenas os artigos experimentais, deixando assim de fora da contagem os artigos de revisão e experimentais que não tratassem do diagnóstico. Outro critério para contagem foi a linguagem, considerando-se apenas o inglês e o português. As palavras-chave seguiram o padrão da linguagem do banco de dados. Os dados foram agrupados e tabulados em planilhas do Excel. A figura abaixo evidencia como se realizou a pesquisa (Figura 1).

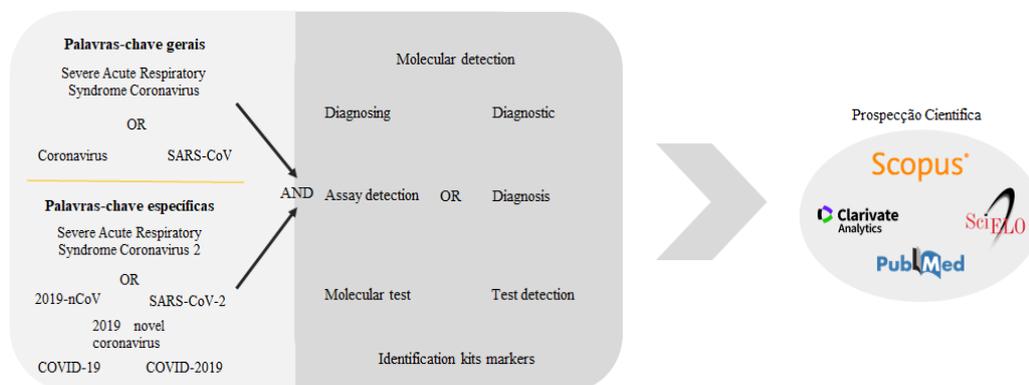


Figura 1 - Fluxograma metodológico.

Fonte: Autoria própria (2020).

3 | RESULTADOS

A partir do levantamento científico obtivemos números expressivos relacionados ao surto de SARS que emergiu na China no ano de 2002 e números consideráveis de artigos tendo como o tema o diagnóstico da emergente COVID-19 (Tabela 1).

Palavras chave	Descritores	Plataformas			
		PubMed	Scopus	Web of Science	SciELO
"Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus" OR "SARS-CoV" OR "Coronavirus"	AND Diagnosing	47	60	53	24
	AND Diagnosis	1042	2033	1.259	24
	AND Diagnostic	668	1668	910	24
	AND Identification kits markers	0	0	0	0
	AND assay AND detection	458	1191	792	0
	AND test AND detection	245	928	732	3
	AND molecular AND detection	231	836	399	2
	AND molecular AND test	70	591	397	0

“Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2” OR “SARS-COV-2” OR “2019 novel coronavirus” OR “COVID-19” OR “2019-nCoV” OR “COVID-2019”	AND Diagnosing	17	7	5	0
	AND Diagnosis	374	173	93	0
	AND Diagnostic	145	121	40	0
	AND Identification kits markers	0	0	0	0
	AND assay AND detection	23	11	11	0
	AND test AND detection	36	25	16	0
	AND molecular AND detection	15	11	6	0
	AND molecular AND test	13	14	10	0

Tabela 1- Quantidade de artigos encontrados.

Fonte: Autoria própria (2020).

O banco *Scopus* apresentou um maior número de artigos com 48,37%, seguido pela *Web of Science* com 29,79% e pelo PubMed com 21,34%. O banco de dados SciELO apresentou menos de 1% de artigos depositados (0,48%) (Tabela 1).

Após uma análise mais profunda adotando os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos foram encontrados 48 artigos relacionados aos testes diagnósticos da COVID-19, sendo que, apenas 34 artigos abordavam o teste molecular. É possível observar na figura 2 os principais tipos de amostras utilizadas para diagnosticar a COVID-19 por meio dos testes moleculares, obtidos através das informações disponibilizadas pelos 34 artigos.

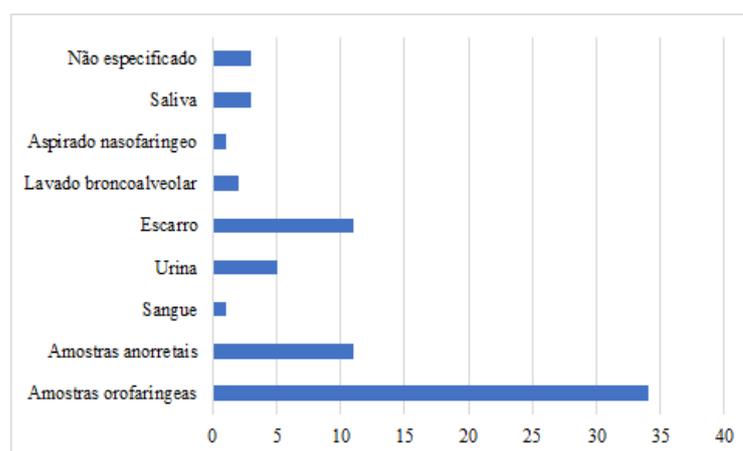


Figura 2 – Tipos de amostras utilizadas nos testes moleculares para o diagnóstico da COVID-19.

Fonte: Autoria própria (2020).

Desse modo, na prospecção dos artigos científicos disponíveis até a data, observou-se uma maior utilização de amostras orofaríngeas, seguida de amostras de escarro e amostras anorretais para detecção por ensaios moleculares.

Para a realização da posterior discussão foram selecionados 24 artigos.

4 | DISCUSSÃO

A PCR para transcrição reversa (RT-PCR) é um método relativamente rápido e fácil de ser realizado, constituindo o padrão-ouro para o diagnóstico de SARS-CoV-2 na China e no mundo. No entanto, apesar das vantagens, a RT-PCR apresenta limitações especialmente na análise de amostras com baixa carga viral, devido ao estágio inicial da doença. Por vezes, acaba gerando resultados falso-negativos, além disso, uma coleta incorreta das amostras pode limitar a utilidade do teste. A precisão do diagnóstico também pode ser afetada em virtude da qualidade e sensibilidade dos kits de detecção e das soluções de preservação de diferentes empresas, gerando possíveis resultados falso-negativos (GUO et al., 2020; LV et al., 2020; PAN et al., 2020a; 2020b).

A figura 3 abaixo demonstra o infográfico realizado a partir dos principais resultados obtidos através da reunião de informações sobre testes moleculares presentes nos artigos.

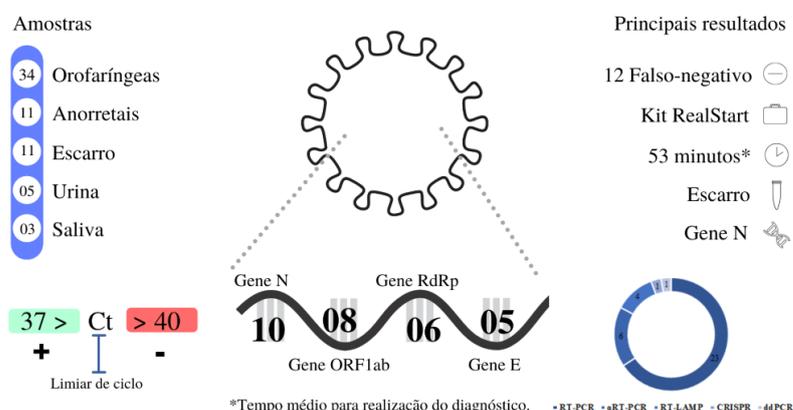


Figura 3 - Infográfico agrupando os principais resultados dos testes moleculares obtidos pelos estudos.

Fonte: Autoria própria (2020).

Ao realizar o levantamento nas bases de dados, observou-se que dos 34 artigos, 12 (35,29%) relataram a ocorrência de resultados falso-positivos e/ou falso-negativos. Número esse preocupante, pois um diagnóstico falso-negativo pode causar sérias consequências, uma vez que pacientes infectados podem disseminar a infecção, o que dificulta os esforços em conter a propagação do vírus (PARK et al., 2020; YAN et al., 2020; PFEFFERLE et al., 2020; LU et al., 2020). No teste de PCR, utiliza-se o valor do limiar de ciclo (Ct) para definir se a amostra ao ser testada é positiva ou negativa. Alguns estudos definiram o valor de Ct menor que 37 como positivo para o SARS-CoV-2 (LIN et al., 2020; LV et al., 2020; LIU et al., 2020). Yan e colaboradores (2020) consideraram positivas as amostras com Ct menor que 38. Para amostras negativas, a maioria dos estudos consideraram Ct maior que 40 (LIN et al., 2020; CHEN et al., 2020; LV et al., 2020; LIU et al., 2020). Na Figura 3, podemos observar a média encontrada para o limiar de ciclo.

Li e colaboradores (2020) relataram uma taxa considerável de falso-negativo. Inicialmente, 384 pacientes foram negativos no método de RT-PCR. No entanto, ao refazer o teste 48 casos (12,5%) foram positivos para COVID-19. Em estudo semelhante foi analisada a ocorrência do SARS-CoV-2 em amostras fecais de três crianças positivas para COVID-19. Os autores destacaram que as amostras do esfregaço da garganta tornaram-se negativas por volta do décimo dia após o diagnóstico. Em contrapartida, após a alta os três pacientes testaram positivo para amostras fecais, podendo assim, transmitir o vírus via fecal-oral (ZHANG et al., 2020).

A partir do levantamento, observa-se que os autores divergem quanto ao tipo de amostra mais eficaz para o diagnóstico. Essa divergência ocorre principalmente devido a carga viral presente nessas amostras, que pode variar ao decorrer do período de infecção e proliferação do patógeno (GUO et al., 2020; YU et al., 2020). Desse modo, é de suma importância estudos que investiguem a carga viral presente nas diversas amostras utilizadas para diagnóstico da COVID-19 a fim de confirmar qual a mais sensível para os ensaios laboratoriais. Como mencionado anteriormente, as amostras retiradas da região orofaríngea se destacaram nos estudos levantados (Figura 3). No entanto, em estudo realizado por Lv e colaboradores (2020), o resultado da RT-PCR para essas amostras apresentaram-se negativos nas duas primeiras semanas da infecção e na quarta semana após o diagnóstico, com a positividade do teste apenas no décimo sexto dia.

Esses resultados corroboram com os achados obtidos por Hase e colaboradores (2020), no qual os testes de PCR utilizando escarro testaram positivo apesar de todos os resultados utilizando swab da garganta persistirem negativos durante o avanço do quadro do paciente. Yu e colaboradores (2020) investigaram a carga viral presente no escarro, no swab da garganta e swab nasal e verificaram que o escarro apresentou um valor bem superior quando comparado as outras duas amostras (Figura 3). Em outro estudo foi realizado RT-PCR seriada durante alguns dias no intuito de mapear a carga viral das amostras ao decorrer da infecção do paciente. O escarro possuiu uma redução gradual, enquanto os swabs nasofaríngeos apresentaram uma queda brusca e desaparecimento da carga viral por volta do sétimo dia. Estudos também recomendam a utilização do escarro como opção para maior precisão no diagnóstico devido sua alta sensibilidade e a coleta ser menos invasiva que as demais amostras (CALY et al., 2020; LIN et al., 2020).

A saliva também surge como uma recente alternativa não invasiva para o diagnóstico. To e colaboradores (2020) detectaram a presença do SARS-CoV-2 em amostras de saliva de 11 pacientes (91,7%). Os resultados divergiram, pois apesar de 5 amostras testarem positivo nos primeiros dias, 1 paciente persistiu negativo no mesmo período. No entanto, 1 dos pacientes testou positivo duas semanas depois da internação. Esses resultados sugerem novos estudos para corroborar a eficácia do diagnóstico por meio da saliva, bem como o mapeamento da carga viral para evitar a ocorrência de falso-negativo.

Poucos estudos demonstraram quantitativamente a precisão e a sensibilidade dos

testes, dos 34 artigos levantados, apenas 11 relataram a precisão do diagnóstico. Esses dados podem estar relacionados com os genes utilizados como alvo do diagnóstico, bem como os primers e kits para PCR. Os genes N e ORF1ab foram os principais alvos para a realização dos testes, seguido pelos genes RdRp, E, S e ORF1b (Figura 3). Chu e colaboradores (2020) sugerem que a amplificação do gene N é 10 vezes mais sensível que o gene ORF1b para o diagnóstico da COVID-19. Este último gene foi pouco utilizado nos estudos levantados, divergindo na sua eficiência de detecção. Xie e colaboradores (2020) concluíram que a proporção de detecção de ácido nucleico viral para esse gene foi de 47,4% para os casos suspeitos. Em contrapartida, para a PCR realizada no gene E, os resultados apontam para uma alta especificidade dentro do gênero *Betacoronavirus*, com 95% de detecção e limite de detecção (LOD) de aproximadamente 689 cópias por mL (PFEFFERLE et al., 2020). Em seus estudos, Chan e colaboradores (2020) desenvolveram novos ensaios de RT-PCR em tempo real visando a RNA polimerase dependente de RNA (RdRp)/helicase (Hel), pico (S) e nucleocapsídeo (N) da SARS-CoV-2. Os resultados demonstraram que o teste COVID-19-RdRp/Hel é altamente sensível e específico, o que pode ajudar a melhorar o diagnóstico laboratorial da COVID-19.

Corman e colaboradores (2020) utilizam a tecnologia de ácido nucleico sintético para o diagnóstico do novo coronavírus. No teste foi realizado o ensaio nos genes E, N e RdRp (*RNA-dependent RNA polymerase*). Este último com duas sondas distintas onde uma reagia simultaneamente com SARS-CoV e o SARS-CoV-2, e a outra sonda reagia apenas com o SARS-CoV-2. Essa distinção entre as sondas possibilitou o diagnóstico diferencial entre os dois vírus, visto que o teste detectou apenas transcritos para a COVID-19. Konrad e colaboradores (2020), sugerem uma atualização no método. Em seu estudo, o kit RealStar apresentou bons resultados e não demonstrou sinais inespecíficos para o gene E. Com a adição do kit, os autores pretendem aumentar a sensibilidade no diagnóstico, melhorando sua eficácia (Figura 3).

Em estudo semelhante, Pfefferle e colaboradores (2020) propõe um teste molecular de fácil manuseio que utiliza uma plataforma de alto rendimento, o canal aberto (canal utilitário) do sistema cobas 6800. As amostras clínicas são preparadas e inseridas diretamente no sistema cobas 6800 e desse modo, nenhuma outra etapa manual é necessária durante o fluxo de trabalho, o que reduz o tempo de diagnóstico de 74 minutos para 14 minutos. Os autores não detectaram nenhum resultado falso-negativo e o teste apresentou uma alta taxa de especificidade para o SARS-CoV-2, com 95% de probabilidade de sucesso.

Broughton e colaboradores (2020) propõe uma alternativa no diagnóstico que baseia-se na utilização da amplificação isotérmica mediada por alça de transcrição reversa (RT-LAMP) associado ao ensaio baseado em CRISPR- Cas12. O teste de endonuclease de DNA direcionada ao *CRISPR trans reporter* (DETECTR) focou nos genes E e N, apresentando-se mais rápido que o teste padrão de RT-PCR, com o resultado disponível em 45 minutos, sendo os 30 minutos iniciais correspondentes ao tempo de reação da

amostra. Outro ponto positivo da RT - LAMP/ Cas12 DETECTR em relação a RT-PCR é de que o teste não necessita de uma infraestrutura própria e robusta, sendo mais rentável financeiramente. O LOD, fator que interfere diretamente na detecção do patógeno, é maior quando comparado ao teste padrão.

O teste de RT-LAMP surge como uma atrativa alternativa no diagnóstico. Caracterizada como um ensaio colorimétrico, a reação acontece durante 50 minutos a 63°, com o tempo para corte visual de 40 minutos. Yan e colaboradores (2020) concluíram que o teste apresentou 100% de sensibilidade, além de não apresentar reatividade cruzada com outros patógenos confirmando assim, a alta especificidade. Em seu estudo, Lu e colaboradores (2020) encontraram uma sensibilidade de 30 cópias por reação. Esse valor equipara aos números encontrados no teste convencional de PCR. Semelhante ao ensaio DETECTR, a RT-LAMP não necessita de uma maquinaria sofisticada ou qualificação para manuseio o que a torna uma opção viável para detecção do SARS-CoV-2 (PARK et al., 2020). Para o tempo de diagnóstico, 15 artigos detalharam a temperatura e o tempo de cada etapa do ensaio de PCR, no entanto, não houve um consenso. Assim, decidiu-se por realizar uma média de tempo no intuito de visualizar o tempo de diagnóstico para a COVID-19. Como mostrado na Figura 3, obtivemos 53 minutos como tempo necessário para realização da ciclagem de RT-PCR, RT-LAMP, qRT-PCR, ddPCR e CRISPR.

Na ausência de materiais e kits para extração de ácido nucleico viral das amostras, Fomsgaard e Rosenstjerne (2020) apresentam uma alternativa para o diagnóstico do SARS-CoV-2. As amostras foram submetidas a quatro processos térmicos diferentes, em que o aquecimento a 98° por 5 minutos demonstrou melhores índices de sensibilidade (97,4%), especificidade (100%) e precisão (98,3%). Entretanto, o aquecimento reduziu a quantidade detectável da carga viral. Como mencionado anteriormente, a carga viral reduzida pode aumentar a probabilidade de resultados falso-negativo. Para minimizar o problema os autores sugerem que o diagnóstico seja feito em duplicatas. Nesse sentido, Pan e colaboradores (2020a) realizaram um estudo para investigar a relação entre temperatura utilizada para a inativação do patógeno e carga viral. No estudo, observou-se que o aquecimento da amostra resultou em aumento substancial do valor de Ct (ciclo limiar) e as amostras, inicialmente positivas, apresentaram-se negativas após a inativação. Através dos resultados obtidos, os autores sugerem a utilização de inativadores químicos, como lise à base de guanidínio que atua promovendo a inativação viral por meio da destruição química da proteína viral (BURTON et al., 2017) e pode possibilitar melhores taxas de desempenho e detecção de ensaios do que a inativação térmica.

Yu e colaboradores (2020) propôs a utilização da reação em cadeia da polimerase digital (ddPCR) em situações na qual as amostras possuem um baixo valor de carga viral. Comparando os resultados com a RT-PCR, os autores concluíram que a ddPCR foi igualmente precisa e confiável, pois a nível quantitativo, de 161 amostras negativas no teste da RT-PCR, 157 também foram negativas na ddPCR. No entanto, 4 amostras

inicialmente negativas foram positivas no teste de ddPCR, sugerindo que esse último possui uma acertabilidade maior nas amostras com baixa carga viral. Apesar de possuir uma acertabilidade superior, esse ensaio foi realizado apenas por 1 estudo (Figura 3). Diante dos resultados encontrados no estudo, ressalta-se a importância do desenvolvimento e/ou utilização de técnicas adicionais de diagnóstico para a detecção de SARS-CoV-2 que possa suprir a falta de diagnóstico dos casos suspeitos de ácidos nucleicos negativos, que de outra forma seriam descartados.

5 | CONCLUSÃO

Os resultados expostos no presente trabalho apontam que os métodos moleculares como a RT-PCR têm desempenhado um papel importante no diagnóstico clínico da COVID-19. No entanto, alguns estudos mostram limitações quanto a utilização desse método no que diz respeito à sua sensibilidade e tempo de realização. Desse modo, os autores alertam sobre as tomadas de decisões a partir de resultados provenientes da RT-PCR em virtude da ocorrência de falso-negativos, o que dificulta os esforços em conter a disseminação do vírus. Diante disso, estudos já vêm sendo realizados na busca por testes moleculares que promovam uma detecção mais rápida, simples e sensível dos pacientes suspeitos e que possam atuar de forma complementar ao teste de RT-PCR clinicamente utilizado para a COVID-19. Dessa forma, para os próximos meses aguarda-se um crescimento em publicações de artigos relacionados a novos métodos de diagnóstico para a COVID-19.

REFERÊNCIAS

BROUGHTON, J. P. *et al.* **CRISPR–Cas12-based detection of SARS-CoV-2.** *Nature Biotechnology*, 2020. DOI: 10.1038/s41587-020-0513-4.

BURTON, J. E. *et al.* **The effect of a non-denaturing detergent and a guanidinium-based inactivation agent on the viability of Ebola virus in mock clinical serum samples.** *Journal of virological methods*, v. 250, p. 34-40, 2017. DOI: 10.1016/j.jviromet.2017.09.020.

CALY, L. *et al.* **Isolation and rapid sharing of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) from the first patient diagnosed with COVID-19 in Australia.** *Medical Journal of Australia*, p. 1-4, 2020. DOI: 10.5694/mja2.50569.

CHAN, J. F. W. *et al.* **Improved molecular diagnosis of COVID-19 by the novel, highly sensitive and specific COVID-19-RdRp/HeI real-time reverse transcription-PCR assay validated in vitro and with clinical specimens.** *Journal of Clinical Microbiology*, v. 58, n. 5, p. 1-10, 2020. DOI: 10.1128/JCM.00310-20.

CHEN, X. *et al.* **Detectable serum SARS-CoV-2 viral load (RNAemia) is closely correlated with drastically elevated interleukin 6 (IL-6) level in critically ill COVID-19 patients.** *Clinical Infectious Diseases*, 2020. DOI: 10.1093/cid/ciaa449.

CHU, D. K. W. *et al.* **Molecular diagnosis of a novel coronavirus (2019-nCoV) causing an outbreak of pneumonia.** *Clinical chemistry*, v. 66, n. 4, p. 549-555, 2020. DOI: 10.1093/clinchem/hvaa029.

CORMAN, V. M. *et al.* **Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR.** *Eurosurveillance*, v. 25, n. 3, p. 1-8, 2020. DOI:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045.

DASHRAATH, P. *et al.* **Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy.** *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 222, n. 6, p. 521-531, 2020. DOI:10.1016/j.ajog.2020.03.021.

FOMSGAARD, A. S.; ROSENSTIERNE, M. W. **An alternative workflow for molecular detection of SARS-CoV-2—escape from the NA extraction kit-shortage, Copenhagen, Denmark, March 2020.** *Eurosurveillance*, v. 25, n. 14, p. 2000398, 2020. DOI: 10.1101/2020.03.27.20044495.

GUO, L. *et al.* **Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19).** *Clinical Infectious Diseases*, 2020. DOI: 10.1093/cid/ciaa310.

HASE, R. *et al.* **A case of imported COVID-19 diagnosed by PCR-positive lower respiratory specimen but with PCR-negative throat swabs.** *Infectious Diseases*, v. 52, n. 6, p. 423-426, 2020. DOI:10.1080/23744235.2020.1744711.

HE, J. L. *et al.* **Diagnostic performance between CT and initial real-time RT-PCR for clinically suspected 2019 coronavirus disease (COVID-19) patients outside Wuhan, China.** *Respiratory Medicine*, [S.l.], v. 168, p. 105980, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105980>.

KONRAD, R. *et al.* **Rapid establishment of laboratory diagnostics for the novel coronavirus SARS-CoV-2 in Bavaria, Germany, February 2020.** *Eurosurveillance*, v. 25, n. 9, p. 2000173, 2020. DOI:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.9.2000173.

LAI, C. C. *et al.* **Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and corona virus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges.** *International Journal of Antimicrobial Agents*, v. 55, n. 3, p. 105924, 2020. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2020.105924.

LI, Y. *et al.* **Stability issues of RT-PCR testing of SARS-CoV-2 for hospitalized patients clinically diagnosed with COVID-19.** *Journal of Medical Virology*, p. 1-6, 2020. DOI: 10.1002/jmv.25786.

LIN, C. *et al.* **Comparison of throat swabs and sputum specimens for viral nucleic acid detection in 52 cases of novel coronavirus (SARS-Cov-2)-infected pneumonia (COVID-19).** *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, p. 1-6, 2020. DOI: 10.1515/cclm-2020-0187.

LIU, R. *et al.* **Positive rate of RT-PCR detection of SARS-CoV-2 infection in 4880 cases from one hospital in Wuhan, China, from Jan to Feb 2020.** *Clinica Chimica Acta*, v. 505, p. 172-175, 2020. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.009.

LU, R. *et al.* **Development of a Novel Reverse Transcription Loop-Mediated Isothermal Amplification Method for Rapid Detection of SARS-CoV-2.** *Virologica Sinica*, 2020. DOI: 10.1007/s12250-020-00218-1.

LV, D. F. *et al.* **Dynamic change process of target genes by RT-PCR testing of SARS-Cov-2 during the course of a Coronavirus Disease 2019 patient.** *Clinica Chimica Acta*, v. 506, p. 172-175, 2020. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.032.

PAN, Y. *et al.* **Potential false-negative nucleic acid testing results for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 from thermal inactivation of samples with low viral loads.** *Clinical Chemistry*, p. 1-8, 2020a. DOI: 10.1093/clinchem/hvaa091.

PAN, Y. *et al.* **Serological immunochromatographic approach in diagnosis with SARS-CoV-2 infected COVID-19 patients.** *Journal of Infection*, 2020b. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.051.

PARK, G. S. *et al.* **Development of Reverse Transcription Loop-mediated Isothermal Amplification (RT-LAMP) Assays Targeting SARS-CoV-2.** *The Journal of Molecular Diagnostics*, 2020. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2020.03.006.

- PFEFFERLE, S. *et al.* **Evaluation of a quantitative RT-PCR assay for the detection of the emerging coronavirus SARS-CoV-2 using a high throughput system.** *Eurosurveillance*, v. 25, n. 9, p. 2000152, 2020. DOI:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.9.2000152.
- TO, K. K. W. *et al.* **Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva.** *Clinical Infectious Diseases*, 2020. DOI: 10.1093/cid/ciaa149/5734265.
- WANG, C. *et al.* **The establishment of reference sequence for SARS-CoV-2 and variation analysis.** *Journal of medical virology*, v. 92, n. 6, p. 667-674, 2020. DOI: 10.1002/jmv.25762.
- WHO - World Health Organization. **Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report - 136. 04 June 2020.** Disponível em: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200604-covid-19-sitrep-136.pdf>. Acesso em: 04 de jun. 2020.
- WU, F. *et al.* **A new coronavirus associated with human respiratory disease in China.** *Nature*, v. 579, p. 265– 269, 2020. DOI: 10.1038/s41586-020-2008-3.
- XIE, C. *et al.* **Comparison of different samples for 2019 novel coronavirus detection by nucleic acid amplification tests.** *International Journal of Infectious Diseases*, v. 93, p. 264-267, 2020. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.02.050.
- YAN, C. *et al.* **Rapid and visual detection of 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) by a reverse transcription loop-mediated isothermal amplification assay.** *Clinical Microbiology and Infection*, 2020. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.04.001.
- YU, F. *et al.* **Quantitative detection and viral load analysis of SARS-CoV-2 in infected patients.** *Clinical Infectious Diseases*, 2020. DOI: 10.1093/cid/ciaa345.
- ZHANG, T. *et al.* **Detectable SARS-CoV-2 viral RNA in feces of three children during recovery period of COVID-19 pneumonia.** *Journal of Medical Virology*, p. 1-6, 2020. DOI: 10.1002/jmv.25795.
- ZHAO, J. *et al.* **Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019.** *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, p. 1–22, 2020. DOI: 10.1093/cid/ciaa344.
- ZHOU, P. *et al.* **A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin.** *Nature*, v. 579, p. 270-273, 2020. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7.

ESTUDO PARA O DESENVOLVIMENTO DE UM SWAB DE DESIGN DE CÓDIGO ABERTO POR MANUFATURA ADITIVA: DESIGN E TESTES PRELIMINARES

Data de aceite: 01/08/2020

Data de submissão: 10/07/2020

João Pedro Inácio Varela

Universidade Federal de Campina Grande
Campina Grande – Paraíba

Alex Ferreira de Lima

Universidade Federal de Campina Grande
Campina Grande – Paraíba

Ygor Cândido Moraes de Lucena

Phaser Studio 3D
Campina Grande – Paraíba

Vanderlino Barbosa Sena Júnior

Phaser Studio 3D
Campina Grande – Paraíba

Wanderley Ferreira de Amorim Júnior

Universidade Federal de Campina Grande
Campina Grande – Paraíba

<http://lattes.cnpq.br/8131607733881361>

RESUMO: A coleta da secreção nasal por swab é uma das etapas para a realização do diagnóstico da infecção por COVID-19. O objetivo desse projeto de pesquisa foi realizar estudos preliminares para o desenvolvimento de swabs de design de código aberto por manufatura aditiva: design e testes preliminares. Sendo assim, foi possível realizar na primeira

etapa dessa pesquisa: o levantamento de requisitos, especificações, dimensões, estudo do design, análise de simulação computacional, metodologias de teste e a função de cada parte que compõem um swab. Já na segunda etapa, fez-se: seleção do design, fabricação por manufatura aditiva de um primeiro protótipo e testes de manuseio.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19, swab, design de código aberto, testes de manuseio.

OPEN ACCESS DESIGN SWAB
DEVELOPMENT STUDY BY ADDITIVE
MANUFACTURING: DESIGN AND
PRELIMINARY TESTS

ABSTRACT: Nasopharyngeal (NP) swabs are necessary to collect samples for COVID-19 testing. The aim of this research is the preliminary open source design swab study manufactured by 3D print: design and preliminary tests. Thus, it was possible to carry out in the first stage of this research: requirements, specifications, dimensions, design, simulation analysis, experimental methodologies and swab parts functions. In addition, on the second stage of research: design selection, first swab prototype additive manufacturing and handling tests.

KEYWORDS: COVID-19, swab, open source design, handling tests.

1 | INTRODUÇÃO

Em janeiro de 2020, foi identificada na China uma nova cepa de coronavírus, formalmente designada coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV2), causadora da doença denominada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como COVID-19. Em 30 de janeiro do mesmo ano, a OMS declarou que o surto do novo coronavírus constitui uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional. [1]. Foram confirmados no mundo 5.701.337 casos de COVID-19 (107.740 novos em relação ao dia anterior) e 357.688 mortes (4.354 novas em relação ao dia anterior) até 29 de maio de 2020 [2].

O teste recomendado para o diagnóstico da infecção por SARS-CoV2 é a reação da polimerase em cadeia com transcrição reversa em tempo real (rRT-PCR) em amostras clínicas respiratórias de trato superior ou inferior. Para realização do teste, uma das recomendações é a coleta fazendo uso de swab combinado de nasofaringe e orofaringe, Figura 1. [1] O swab é uma espécie de “cotonete” com longas hastes, usado por profissionais de saúde para fazer a coleta de secreções no fundo das fossas nasais e da garganta do paciente. Na ponta da longa haste, há um material sintético que absorve as secreções. [3] É esse material sintético que está em falta em hospitais, impedindo a coleta e o envio da amostra para testes moleculares em laboratório.

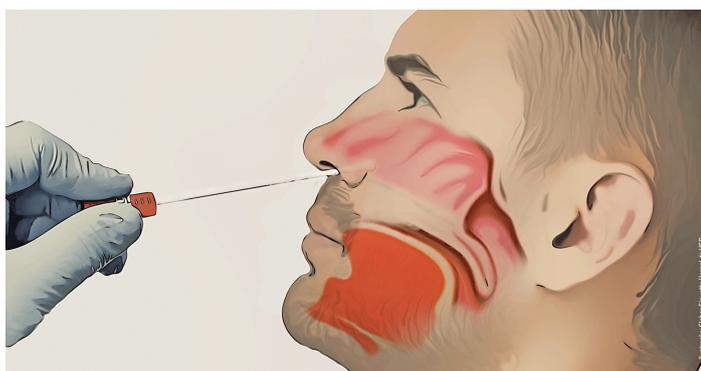


Figura 1: coleta fazendo uso de swab.

Fonte: <https://jornal.usp.br/ciencias/laboratorio-da-usp-pode-realizar-100-testes-diarios-de-coronavirus-mas-recebe-poucas-amostras/>.

Há escassez de cotonetes nasofaríngeos (NP) para testar pacientes com COVID-19 à medida que os testes em larga escala aumentam. A maioria dos kits de teste é limitada àqueles que apresentam sintomas graves. Como tal, é difícil determinar quem é assintomático, a fim de coibir a disseminação da comunidade por outros métodos que não sejam políticas de abrigo no local. [4] Manufatura Aditiva consiste em um processo de

produção de peças por meio da utilização de impressoras 3D. Na criação dos itens podem ser utilizados plástico, resina, cerâmica ou metal. Ainda que seja uma prática relativamente nova, a Manufatura Aditiva já possui um papel fundamental em alguns campos da indústria, resultando em casos que revolucionaram a produção no setor. As áreas que mais possuem participação da Manufatura Aditiva são Saúde, Automotiva, Energia, Aeroespacial e Bens de Consumo. Na área da saúde, a Manufatura Aditiva possibilita a impressão em 3D de aparelhos auditivos, próteses ortopédicas e dentárias [5].

Dessa forma, a tecnologia de manufatura aditiva surge como proposta de solução para o problema de produção em grande escala de swabs. No entanto, para que isso seja uma realidade, empresas especializadas em manufatura aditiva, projetistas, pesquisadores, transformadores e outros possíveis usuários devem conhecer esses materiais para aproveitar as suas vantagens e ultrapassar as suas possíveis desvantagens. A manufatura aditiva constitui um desafio a nossa imaginação para que surjam novas aplicações cada vez mais exigentes, quer de substituição quer de novos produtos. Porém, para que esse desafio seja bem sucedido, a imaginação tem de ser acompanhada de Pesquisa e Desenvolvimento e da componente econômico-financeira que permite validar opções e criar riqueza para a sociedade.

Dessa forma, o objetivo desse trabalho é o desenvolvimento e testes preliminares de um swab de design de código aberto por manufatura aditiva.

2 | FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Swabs: usos e testes

A coleta de amostras das vias aéreas superiores através de *swabs* nasofaríngeos e orofaríngeos é o método primário e preferido para o diagnóstico da infecção por SARS-CoV2. [6] Os swabs nasofaríngeos são equipamentos médicos que exigem que os fabricantes cumpram os requisitos de avaliação e certificação de materiais para uso em saúde, conforme exigido pelas normativas da ANVISA [7]. Um swab é composto das seguintes partes (Figura 2):

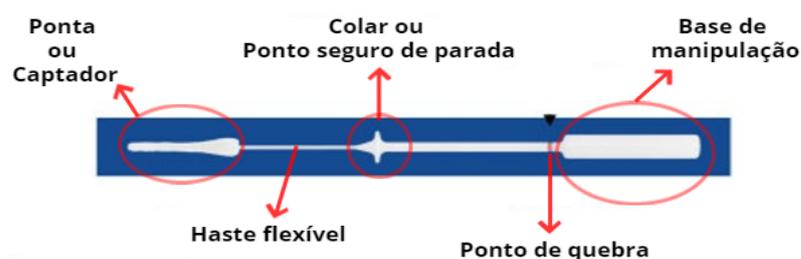


Figura 2: partes que compõem um swab.

Fonte: ESPOSITO et al. (2010).

Ponta ou Captador: capta e armazena amostras das vias aéreas superiores; **Haste flexível:** permite navegar na “cavidade nasal” das vias aéreas superiores; **Colar Marcador de Profundidade:** usado em alguns tipos de swabs para controlar a posição máxima de coleta das vias aéreas superiores; **Ponto de ruptura (“breaking point”):** necessário na correta manipulação do swab após a coleta da amostra do trato respiratório superior e seu transporte para o meio de cultura armazenado em um recipiente coletor; **Base de manipulação:** local de pega para manejo fino do profissional da saúde durante a coleta com o swab.

Alguns requisitos de projeto para o desenvolvimento de um swab nasofaríngeo tanto com relação ao desenho quanto ao material são: ser flexível, ter capacidade de coletar e armazenar amostras de trato respiratório superior, ter um ponto frágil, material inerte (para que o material do swab não contamine a amostra coletada), biocompatível e autoclavável (que se pode esterilizar em autoclave sem degradação de suas propriedades mecânicas).

Para atingir esses requisitos, os ensaios e testes são críticos no desenvolvimento de um swab. As Figuras 3, 4 e 5 apresentam alguns dos diversos ensaios que são exigidos para o desenvolvimento do mesmo. A flexibilidade é importante para o conforto e navegação do swab na cavidade nasal, Figura 3 (a). Um dos testes que estudam a flexibilidade do swab são os testes de manuseio (“Handling Tests”), Figura 3 (b). A capacidade de um swab para coletar, armazenar e liberar amostras do trato respiratório superior no meio de cultura está relacionado com a área de contato superficial e capilaridade do captador [10,11], Figura 4. A Figura 5 apresenta o ensaio de resistência mecânica sob tração de swabs poliméricos, que é importante, por exemplo, para avaliar o efeito do processo de esterilização por autoclave nas propriedades mecânicas do swab.

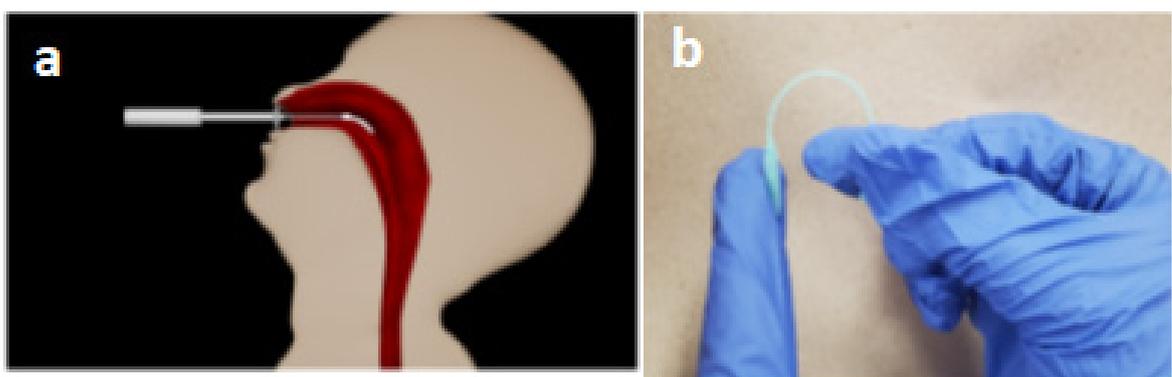


Figura 3: (a) flexibilidade de um swab; (b) Teste de Manuseio (“handling test”) de um swab.

Fonte: (a) http://www.mdlab.com/pdf/nasoswab_brochure.pdf; (b) GALLUP et al. (2020).



Figura 4: capacidade de um swab para coletar, armazenar e liberar amostras do trato respiratório.

Fonte: http://www.copanflock-china.com/media/brochures/FLOQSwabs_broch-w.pdf.



Figura 5: ensaio de resistência mecânica sob tração de swabs poliméricos.

Fonte: Relatório Lawrence Livermore National Security. Swab Tensile Testing and Procedures. SPADACCINI et al. (2020).

2.2 Swabs fabricados por manufatura aditiva

Segue uma análise de swabs fabricados por manufatura aditiva.

2.2.1 Formlabs

Os swabs foram projetados por profissionais de saúde da USF (Universidade do Sul da Flórida) e Northwell Health e agora estão sendo otimizados pelo Formlabs para impressão 3D, utilizando a resina biocompatível *Surgical Guide*. Esses swabs são dispositivos médicos de classe I (baixo risco) e serão produzidos nas unidades Formlabs que possuem registro pela FDA (*Food and Drug Administration*) e certificação ISO 13485 (referente ao gerenciamento da qualidade para o design e fabricação de dispositivos médicos), Figura 6.

Os swabs são projetados para serem impressos em uma única peça e consistem em uma haste flexível com um ponto de quebra intencional e uma ponta de captação. O ponto de quebra da haste permite que a mesma seja partida, de modo que o frasco possa ser fechado com a amostra coletada e transportado ao laboratório. Quanto às dimensões desse swab, tem-se: comprimento de 150 mm, diâmetro do captador de 3,85 mm, comprimento do captador de 18,60 mm, diâmetro do pescoço de 1,50 mm, diâmetro da haste de 2,45 mm e distância da ponta do captador ao ponto de quebra de 70 mm [14].



Figura 6: swab otimizado pela Formlabs.

Fonte: <https://www.etmm-online.com/3d-printed-nasal-swabs-for-testing-for-covid-19-a-921374/>.

2.2.2 Carbon

Swabs também estão sendo desenvolvidos pela empresa Carbon, sediada no Vale do Silício, em três modelos de *Lattice Swab* (modelos que apresentam as estruturas dos captadores em forma de treliças) e essa iniciativa de testes está sendo conduzida em colaboração com o Stanford Medical Center, a Harvard Medical School / o Beth Israel Deaconess Medical Center, Ric Fulop da Desktop Metal, Chan Zuckerberg BioHub e Universidade da Carolina do Norte em Chapel Hill, Figura 7 (a). A estrutura oca da treliça é projetada para a eficiência da coleta de amostras, com uma geometria também flexível para promover a funcionalidade e o conforto dos pacientes. Além disso, reduz a quantidade de material necessário e permite tempos de impressão mais rápidos. O *Lattice Swab* é impresso a partir de um material biocompatível, o KeySplint Soft Clear [14].

2.2.3 Abiogenix

A Abiogenix se uniu à FATHOM, HP e outros para trabalhar em vários projetos de impressão 3D. O swab em espiral Abiogenix, impresso pela FATHOM e usando a tecnologia de impressão 3D HP Multi Jet Fusion, foi um dos protótipos que mostraram excelente concordância com os controles do ensaio clínico, Figura 7 (b). A HP tem trabalhado em estreita colaboração com os principais pesquisadores da Universidade de Harvard e do Centro Médico Deaconess de Beth Israel [16].

2.2.4 Origin

A Origin é a principal colaboradora da iniciativa de swabs impressos em 3D do Centro Médico Beth Israel Deaconess de Harvard, focada em novos esforços de produção em massa para resolver a atual escassez de swabs. O NP Swab O1-S da Origin, Figura 7 (c), concluiu teste clínico de fase III e validação com o BIDMC de Harvard para avaliação de especialistas, suficiência de coleta, conforto do paciente e compatibilidade com PCR / qPCR. Os swabs são biocompatíveis, de acordo com as classificações ISO e FDA

apropriadas (ISO10993) [14]. Apresenta como dimensões principais: comprimento de 155 mm, comprimento entre a ponta do captador e o ponto de quebra de 70 mm, diâmetro da haste de 2,50 mm e diâmetro do captador de 3,20 mm [17].

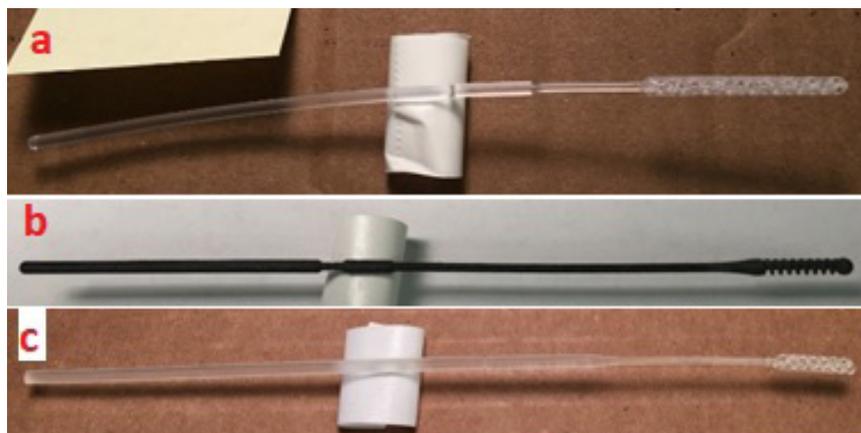


Figura 7: (a) swab da Carbon; (b) swab da Abiogenix; (c) swab da Origin.

Fonte: <https://github.com/rarnaout/Covidswab/blob/master/BIDMC/img>.

2.2.5 EnvisionTEC

Entre as considerações do projeto, estava a importância de os swabs de aproximadamente 15 cm serem rígidos o suficiente para alcançar células potencialmente infectadas na nasofaringe, mas flexíveis o suficiente para não danificar tecidos moles e sensíveis ao longo do caminho. Além disso, os materiais que compõem o swab não devem interferir quimicamente no teste genético sensível, conhecido como PCR, usado para detectar a presença do vírus. O swab, Figura 8, é feito com uma Resina E-Guide Soft C-29C que é não citotóxica, não sensibilizante e não irritante. Como dimensões apresenta: comprimento total de 148 mm, diâmetro da haste de 2,50 mm, diâmetro do pescoço de 1 mm, comprimento do pescoço de 39 mm, diâmetro do captador de 3 mm, comprimento do captador de 17 mm e diâmetro do ponto de quebra da haste de 1,50 mm [15].

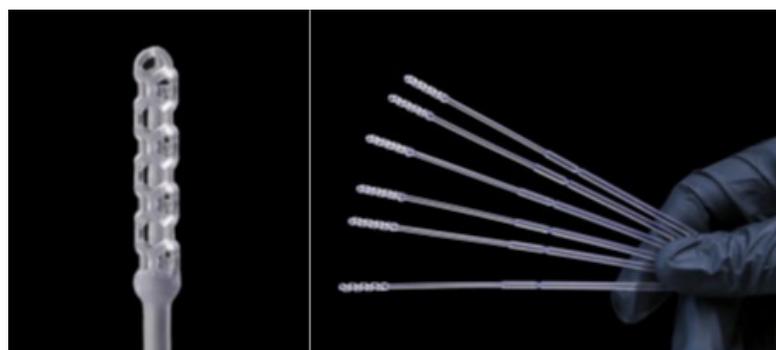


Figura 8: swab da EnvisionTEC.

Fonte: <https://envisiontec.com/envisiontec-covid-19-efforts/>.

2.2.6 Colaboração de CTC y del Hospital Virtual Valdecilla

O swab tem um comprimento total de 120,70 mm. Consiste em uma base de manipulação, uma barra de diâmetro variável e uma ponta para coleta e retenção de amostras, Figura 9. A parte larga da haste tem 3 mm de diâmetro e a parte estreita tem um diâmetro de 1,3 mm. Essas duas partes são unidas por uma transição cônica de 16,9 mm de comprimento. Na extremidade oposta da base de fixação está a cabeça de coleta de amostras. A cabeça do coletor está equipada com 10 espiras de 3 mm de diâmetro [18]. A fabricação por manufatura aditiva desse componente utiliza uma resina biocompatível chamada *Surgical Guide* e uma resina alternativa denominada *Dental SG*, ambas fornecidas pela Formlabs.



Figura 9: swab desenvolvido pelo CTC com o Hospital Virtual Valdecilla.

Fonte: VEGA et al. (2020).

3 | MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Metodologia

A metodologia de projeto utilizada no presente trabalho é dividida basicamente em cinco fases, que são mostradas e descritas no fluxograma da Figura 10.

Para realizar os projetos conceitual e detalhado dessa pesquisa, foi utilizado o

software Autodesk Inventor (versão estudante).

Com o objetivo de atender à necessidade presente nos testes de ruptura do ponto de quebra e de absorção (testes estes a serem apresentados na seção 4.2.1, “Testes de manuseio do swab”, subseções “Teste de ruptura do ponto de quebra do swab” e “Teste de absorção com o swab fabricado, utilizando o tubo projetado nessa pesquisa”), foi projetado um componente semelhante a um tubo de ensaio, que possui diâmetro constante próximo ao do meato nasal inferior (região por onde passa o swab) [21] e de comprimento dentro da faixa de valores comum da distância entre a narina e a nasofaringe (sendo esta última a região de coleta do muco nasal) [22], como pode ser visto na Figura 11.

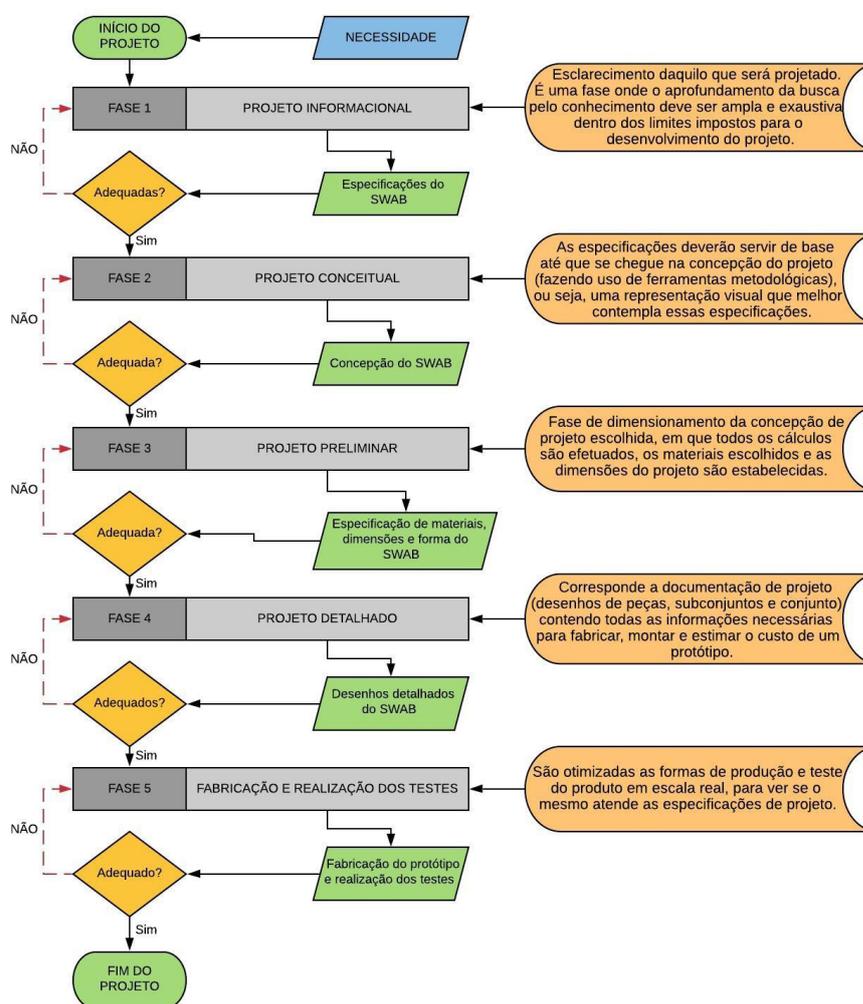


Figura 10: metodologia de projeto utilizada.

Fonte: Adaptado (MARIBONDO, 2000).

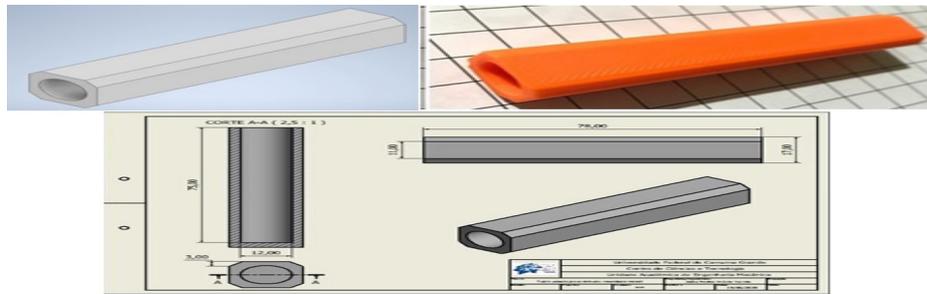


Figura 11: tubo usado nos testes de ruptura do ponto de quebra e de rotação.

Fonte: autoria própria.

Quanto as dimensões desse tubo, as mesmas podem ser vistas em seu projeto detalhado (Figura 12). Com relação ao material, ele foi fabricado com filamento ABS, utilizado na produção por impressão 3D.

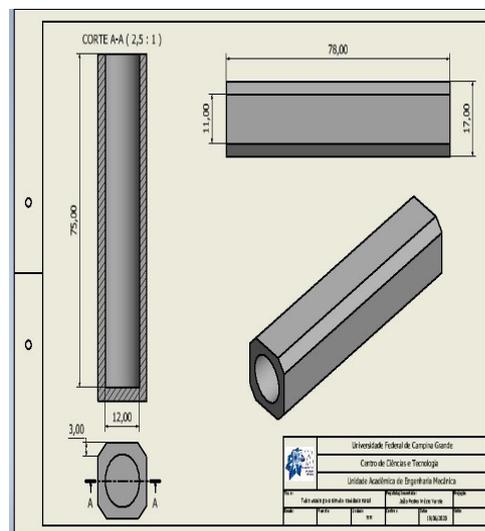


Figura 12: projeto detalhado do swab.

Fonte: autoria própria.

4 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Projeto e fabricação do protótipo do swab

A Figura 13 apresenta a concepção do swab fabricado nessa pesquisa, desenvolvida pelo Parque Científico e Tecnológico de Cantabria em conjunto com o Hospital Virtual Valdecilla, que disponibilizou os arquivos em formato .stl usados no processo da manufatura aditiva [18]. Essa concepção foi selecionada pois foi criada uma equipe interprofissional com microbiologistas, otorrinolaringologistas, enfermeiros, médicos da atenção básica e engenheiros para o desenvolvimento completo desse swab, que foi projetado, desenhado, prototipado, testado e fabricado.

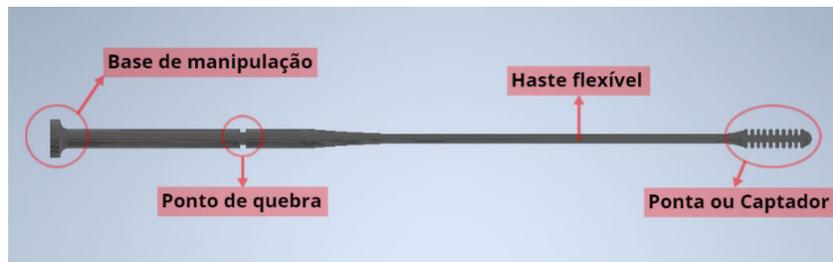


Figura 13: concepção do swab do Parque Científico e Tecnológico de Cantabria em conjunto com o Hospital Virtual Valdecilla.

Fonte: <https://www.hvvaldecilla.es/proyectos/recogidas-de-muestras-hisopos/>.

A Figura 14 apresenta o projeto detalhado do swab (gerado a partir dos arquivos .stl do grupo de estudo do CTC em conjunto com o Hospital Virtual Valdecilla), que foi feito com resina 3D Atom Odorless verde, fornecida pela empresa 3D Fila, onde o mesmo não passou pelo processo de pós cura.

Na atual fase desse projeto de pesquisa, não foi realizado nenhum estudo com relação à biocompatibilidade do material usado nesse primeiro protótipo do swab.

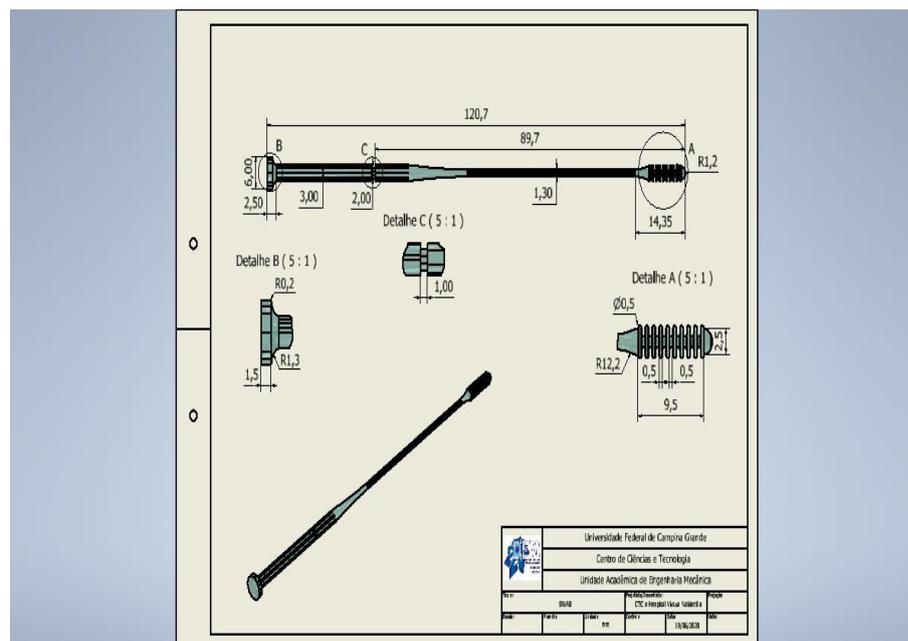


Figura 14: projeto detalhado do SWAB.

Fonte: autoria própria.

Com o projeto detalhado, é possível realizar a fabricação dos swabs. A Figura 15 mostra a fabricação deles através de impressão 3D. O equipamento para impressão 3D utilizado foi o modelo Anycubic Photon.

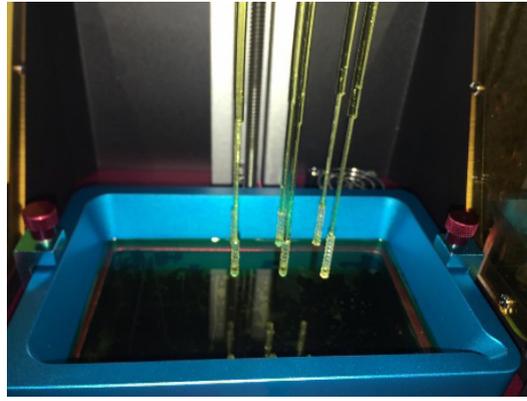


Figura 15: fabricação dos SWABS.

Fonte: autoria própria.

A Figura 16 apresenta o protótipo desenvolvido no estudo, que possui um comprimento total de aproximadamente 120,20 mm e massa de 0,60 gramas. Essa figura destaca algumas partes do swab, que são: a base de manipulação, que apresenta diâmetro maior do que o da haste para proporcionar um melhor apoio na hora de conduzir e manipular o swab durante o exame. O ponto de quebra, que é a região destinada a ser rompida após o término do exame e por isso a mesma apresenta diâmetro menor, a fim de facilitar no momento da ruptura. O captador, que apresenta espiras espaçadas entre si que proporcionam melhor captação do muco durante o exame. Ademais, a ponta tem formato semicircular para que no momento que o swab atingir a região de coleta de muco, não venha a lesionar o paciente. E a haste flexível, sendo esbelta para uma melhor maleabilidade do swab no momento de inseri-lo na cavidade nasal.



Figura 16: protótipo desenvolvido.

Fonte: autoria própria.

4.2 Testes preliminares

4.2.1 Testes de manuseio do swab

No presente estudo foram realizados os testes de manuseio (*handling test*), que

consta de 4 diferentes tipos de teste (testes de 90°, 180°, ponto de quebra e o do captador), com os resultados apresentados a seguir. Essa metodologia de testes foi baseada nos ensaios apresentados e desenvolvidos por CALLAHAN et al. (2020) em sua publicação no *Journal of Clinical Microbiology* [19], na pesquisa realizada pelo CTC em conjunto com o Hospital Virtual Valdecilla [18] e nos ensaios realizados pela empresa Abiogenix em seu *swab*, produzido em parceria com as empresas FATHOM e HP [16]. Vale ressaltar que o *swab* da Abiogenix foi um dos modelos estudados por CALLAHAN et al. (2020) e o mesmo foi o mais bem avaliado pelos funcionários e participantes da pesquisa, dentre todos os outros *swabs* escolhidos e analisados.

Teste de dobramento do *swab* a um ângulo de 90°

Nesse teste, a haste é flexionada até um ângulo de 90° com o objetivo de avaliar a resistência da haste flexível ao dobramento. A Figura 17 (a) mostra o ensaio em uma curvatura de 90° no *swab* desse estudo. Resultado semelhante foi obtido no realizado pela empresa Abiogenix em seu *swab* [16], como pode ser visto na Figura 17 (b).

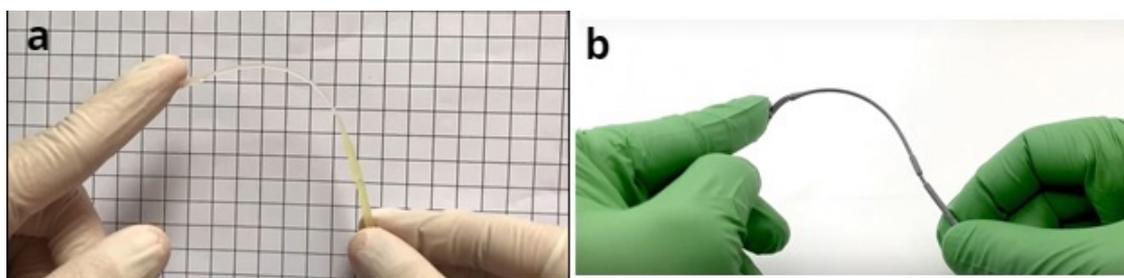


Figura 17: teste de dobramento em 90°: (a) no estudo em questão; (b) no *swab* da empresa Abiogenix.

Fonte: autoria própria.

Teste de dobramento do *swab* a um ângulo de 180°

Esse teste se assemelha ao anterior, possuindo o objetivo de avaliar a resistência da haste flexível ao dobramento, mas agora dobrando a mesma em um ângulo de 180°. Como pode ser visto na Figura 18 (a), o *swab* dessa pesquisa atingiu a curvatura de 180° e resultados semelhantes são vistos na Figura 18 (b), ensaio realizado no *swab* da empresa Carbon [20].

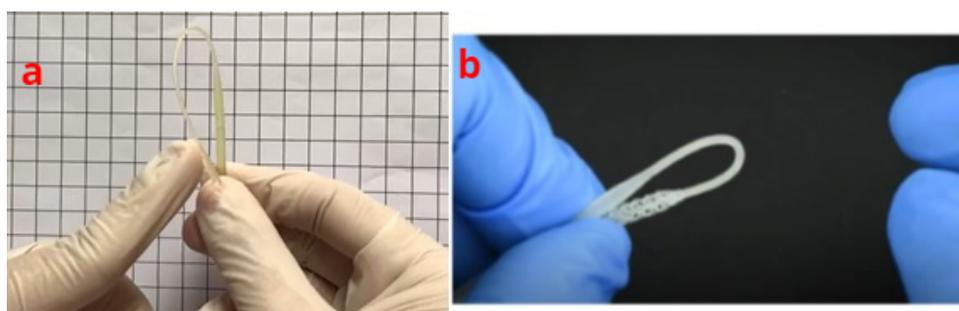


Figura 18: teste de dobramento em 180°: (a) no estudo em questão; (b) no *swab* da empresa Carbon.

Fonte: autoria própria.

Teste de dobramento do captador (ou cabeça) do swab

Esse teste é realizado no estudo de CALLAHAN et al. (2020) e é feito para averiguar a resistência ao dobramento que o captador pode sofrer durante a coleta de muco do paciente a ser testado. No presente estudo, o captador não defletiu muito devido à alta rigidez do mesmo, chegando a um valor de aproximadamente $6,5^\circ$ antes da ruptura (Figura 19). Uma deflexão semelhante pode ser vista na Figura 20, na simulação do trabalho do CTC com o Hospital Virtual de Valdecilla, que defletiu aproximadamente $6,80^\circ$ [18]. Já a Figura 21 mostra uma maior deflexão no captador do swab desenvolvido pela empresa Carbon, que não se assemelhou nem ao swab dessa pesquisa nem ao do CTC com o Hospital Virtual de Valdecilla.

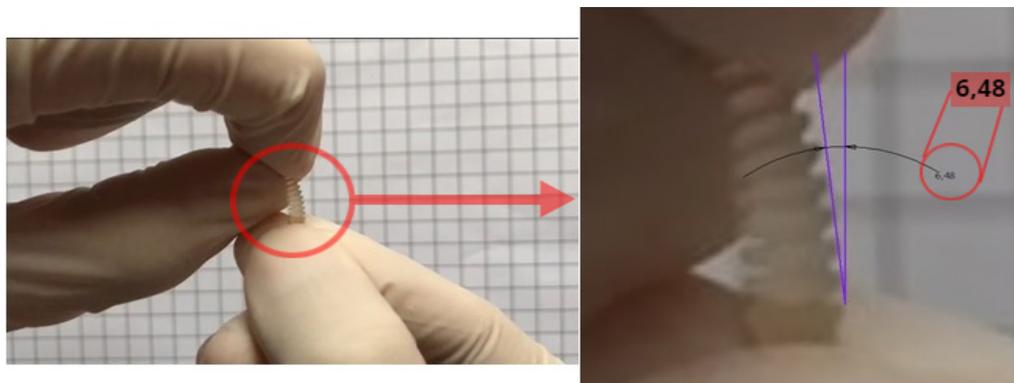


Figura 19: teste do captador do swab fabricado nesse projeto de pesquisa.

Fonte: autoria própria.

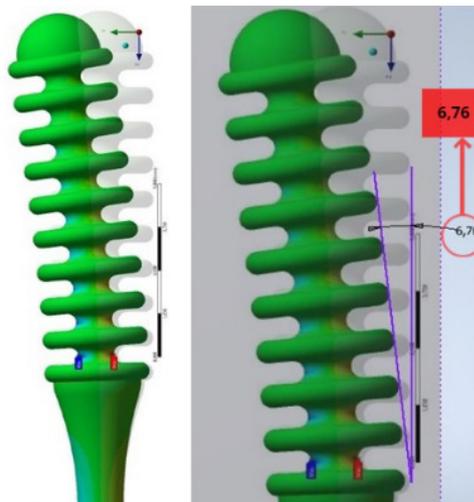


Figura 20: ângulo calculado a partir da simulação realizada no captador do swab desenvolvido pelo CTC com o Hospital Virtual de Valdecilla.

Fonte: Adaptado (VEGA et al., 2020).



Figura 21: teste do captador realizado no SWAB da empresa Carbon.

Fonte: CALLAHAN et al. (2020).

Teste de ruptura do ponto de quebra do swab

Esse teste é realizado com o objetivo de avaliar a praticidade de quebra e separação da parte do swab que será descartado e a parte que possui a amostra de muco coletada, para que seja armazenado em um recipiente e depois levado ao laboratório para análise. A Figura 22 mostra que a ruptura do swab ensaiado nesse estudo ocorreu no local esperado, semelhante a Figura 23, onde se vê o ensaio de ponto de quebra no swab da empresa Abiogenix [16].

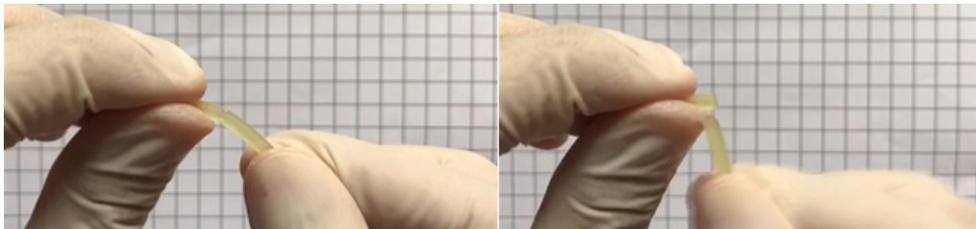


Figura 22: teste do ponto de quebra.

Fonte: autoria própria.



Figura 23: teste do ponto de quebra no swab da empresa Abiogenix.

Fonte: <https://www.abiogenix.com/>.

Baseando-se em uma ideia proveniente do trabalho de CALLAHAN et al. (2020), realizou-se um segundo tipo de teste para a ruptura do ponto de quebra do swab fabricado

nesse projeto de pesquisa. Esse segundo teste de ruptura no ponto de quebra do swab consiste em inseri-lo no tubo coletor e tentar quebrar o mesmo com uma das mãos, como o recomendado pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), Figura 24 [23]. Como pode ser observado na Figura 25, esse teste realizado no swab fabricado nesse projeto de pesquisa logrou sucesso. Aqui, o tubo coletor estéril é representado pelo tubo fabricado e apresentado na Figura 11.

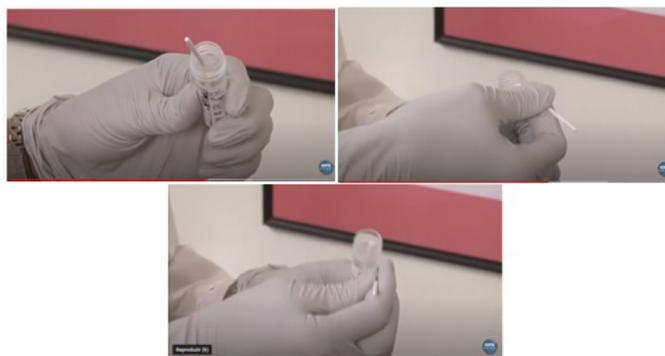


Figura 24: teste do ponto de quebra de um swab, recomendado pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS).

Fonte: <https://www.youtube.com/watch?v=lgpb-vZ54Zw>.

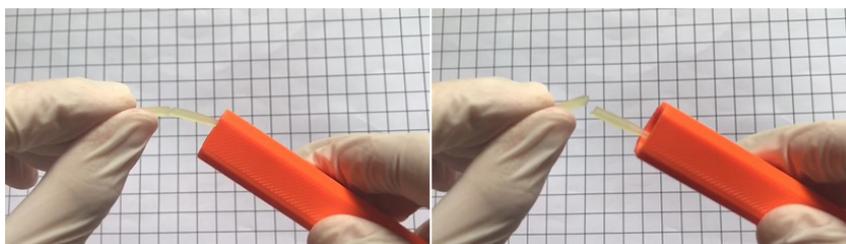


Figura 25: teste do ponto de quebra do swab fabricado nesse projeto de pesquisa utilizando a metodologia da OPAS.

Fonte: autoria própria.

Teste de absorção com o swab fabricado, utilizando o tubo projetado nessa pesquisa

O teste de absorção apresentado nessa seção foi baseado em um dos materiais desenvolvidos pela mesma equipe de pesquisa do trabalho de CALLAHAN et al. (2020), disponível em um site presente no mesmo artigo (<http://www.github.com/rarnaout/Covidswab>). Para realizar esse teste, coloca-se uma certa quantidade de fluido no tubo projetado nessa pesquisa, presente na Figura 11, que possui diâmetro e comprimento próximos às dimensões de uma cavidade nasal. Em seguida, insere-se o swab até o fundo do tubo (em uma situação real, é como se o mesmo tivesse atingido a nasofaringe) e rotaciona-o para que haja uma captação do fluido. Dessa forma, pode-se avaliar a quantidade que foi recolhida pelo captador, pesando o swab antes e depois do exame e assim, verificando a diferença de massa. Tratando-se do fluido utilizado, devido à ausência de amostras de muco nasal, foi decidido pela equipe de estudo desse trabalho

usar inicialmente cola branca, para aplicação nos testes preliminares e para análise da metodologia adotada no projeto de pesquisa em questão. Vale ressaltar que esse foi um teste inicial e que a viabilidade de novos métodos de se realizar o ensaio estão sendo estudadas. As Figuras 26 (a) e (b) mostram o teste de absorção realizado com um cotonete comum (que serviu como o grupo de controle do estudo) e com o *swab* dessa pesquisa, respectivamente.

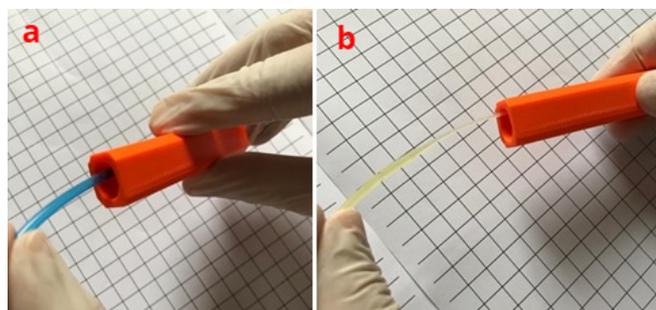


Figura 26: teste de absorção: (a) com um cotonete; (b) com o swab dessa pesquisa.

Fonte: autoria própria.

As Figuras 27 (a) e (b) mostram a pesagem de um cotonete comum e do swab estudado nessa pesquisa depois do teste de absorção, respectivamente.

A Tabela 1 apresenta os valores obtidos com o teste de diferença de massa realizado. Através da análise desses dados de massa, nota-se que o cotonete foi mais eficiente no que diz respeito a quantidade de cola branca captada durante esse ensaio, captando cerca de 50% a mais de cola em relação ao swab.



Figura 27: pesagem depois do teste de rotação: (a) em um cotonete; (b) no swab dessa pesquisa.

Fonte: autoria própria.

	Massa antes do teste de absorção	Massa depois do teste de absorção	Quantidade de cola branca captada
Cotonete	0,3 g	0,5 g	0,2 g
Swab	0,6 g	0,7 g	0,1 g

Tabela 1: valores obtidos no teste de diferença de massa.

Fonte: autoria própria.

5 | CONCLUSÃO

Nesse projeto de pesquisa foram realizados estudos preliminares para o desenvolvimento de swabs por manufatura aditiva, sendo possível na primeira etapa: o levantamento de requisitos, especificações, dimensões, estudo do design, simulação computacional, metodologias de teste e a função de cada parte de um swab. Já na segunda etapa, foi feito a seleção do design, fabricação por manufatura aditiva de um primeiro protótipo e testes de manuseio.

REFERÊNCIAS

[1] PINHO et al. **DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA INFECÇÃO PELO NOVO CORONAVÍRUS (COVID-19) – POSICIONAMENTO OFICIAL DA SOCIEDADE**

BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA/MEDICINA LABORATORIAL (SBPC/ML). Sociedade Brasileira de Patologia Clínica. Disponível em: <[http://www.sbpc.org.br/wp\(traço\)content/uploads/2020/02/DiagnosticoLaboratorialDaInfeccaoPeloNovoCoronavirus.pdf](http://www.sbpc.org.br/wp(traço)content/uploads/2020/02/DiagnosticoLaboratorialDaInfeccaoPeloNovoCoronavirus.pdf)>;

[2] Organização Pan-Americana da Saúde. **Folha informativa – COVID-19 (doença causada pelo novo coronavírus).** Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6101:covid19&Itemid=875>;

[3] Jornal da USP. **Laboratório da USP pode realizar 100 testes diários de coronavírus, mas recebe poucas amostras.** Disponível em: <<https://jornal.usp.br/ciencias/laboratorio-da-usp-pode-realizar-100-testes-diarios-de-coronavirus-mas-recebe-poucas-amostras/>>;

[4] 3be Soluções em 3D. **Impressoras 3D de alta produtividade fazem a diferença nessa corrida contra o tempo.** Disponível em: <<https://3be.com.br/2020/05/13/impressoras-3d-de-alta-produtividade-fazem-a-diferenca-nessa-corrída-contra-o-tempo/>>;

[5] VDI. **Como a Manufatura Aditiva pode contribuir em diferentes setores.** Disponível em: <<https://www.vdibrasil.com/como-a-manufatura-aditiva-pode-contribuir-em-diferentes-setores/>>;

[6] Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **Recomendações gerais para a coleta de amostras respiratórias na presença de suspeita de COVID-19.** Disponível em: <<https://sbpt.org.br/portal/coleta-amostras-respiratorias-covid-19-sbpt/>>;

[7] SMERP. **Registro ANVISA nº 10369460047 - SWAB ESTÉRIL PARA COLETA DE AMOSTRAS.** Disponível em: <<https://www.smerp.com.br/anvisa/?ac=prodDetail&anvisaId=10369460047>>;

[8] Esposito *et al.* **Collection by trained pediatricians or parentes of mid-turbinate nasal flocked swabs for the detection of influenza viruses in childhood.** *Virology Journal*, 2010. Disponível em: <<http://www.virologyj.com/content/7/1/85>>;

[9] MEDICAL DIAGNOSTIC LABORATORIES, L.L.C. **NasoSwab™ Collection and Transport Device.** Disponível em: <http://www.mdlab.com/pdf/nasoswab_brochure.pdf>;

[10] SMIEJA et al. **Development and Evaluation of a Flocked Nasal Midturbinate Swab for Self-Collection in Respiratory Virus Infection Diagnostic Testing.** *Journal of Clinical Microbiology*, Sept. 2010, p. 3340–3342. doi: 10.1128/JCM.02235-09;

[11] COPAN. **FLOQSwabs by COPAN.** Disponível em: <http://www.copanflock-china.com/media/brochures/FLOQSwabs_broch-w.pdf>;

- [12] SPADACCINI et al. **Swab Tensile Testing and Procedures**. Relatório Lawrence Livermore National Security, LLC LLNL-TR-809011. April 23, 2020;
- [13] GALLUP et al. **Preprints: Parametric Nasopharyngeal Swab for Sampling COVID-19 and Other Respiratory Viruses: Open Source Design, SLA 3-D Printing and UV Curing System**. 19 May 2020. doi:10.20944/preprints202005.0310.v1.
- [14] BOISSONNEAULT, Tess. **How 3D printed nasal swabs could support widespread COVID-19 testing**. 3D Printing Media Network, 2020. Disponível em: <<https://www.3dprintingmedia.network/3d-printed-nasal-swabs-covid-19/>>. Acesso em: 09 de junho de 2020.
- [15] EnvisionTEC. **EnvisionTEC COVID-19 Efforts**. EnvisionTEC. Disponível em: <<https://envisiontec.com/envisiontec-covid-19-efforts/>>. Acesso em: 09 de junho de 2020.
- [16] HP. **Impressão 3D em apoio aos esforços de contenção COVID-19**. HP. Disponível em: <<https://enable.hp.com/us-en-3dprint-COVID-19-containment-applications/>>. Acesso em: 09 de junho de 2020;
- [17] ORIGIN, COVID-19 NP swab 01. **Sterile nasopharyngeal swab: clinically validated for safety, efficacy, and comfort. Manufactured by origin**. Origin. Disponível em: <<https://www.origin.io/npswab/>>. Acesso em: 09 de junho de 2020;
- [18] VEGA, Roberto Báscones; RUIZ, Álvaro Rodríguez. **Análisis de hisopo**. Colaboración de CTC y del Hospital Virtual Valdecilla. Parque Científico y Tecnológico de Cantabria, Cantabria, Espanha. Disponível em: <<https://www.hvvaldecilla.es/proyectos/recogidas-de-muestras-hisopos/>>;
- [19] CALLAHAN et al. **Open development and clinical validation of multiple 3d-printed 2 nasopharyngeal collection swabs: rapid resolution of a critical 3 covid-19 testing bottleneck**. Journal Of Clinical Microbiology, 11 maio 2020. Disponível em: <<http://jcm.asm.org/>>. Acesso em: 09 junho 2020. DOI: 10.1128/JCM.00876-20;
- [20] FELDMAN, Amy. **How 3D Printing Is Accelerating The Coronavirus Test Race**. Forbes, 15 de maio de 2020. Disponível em: <<https://www.forbes.com/sites/amyfeldman/2020/05/15/how-3d-printing-is-accelerating-the-coronavirus-test-race/amp/>>. Acesso em: 03 de julho de 2020;
- [21] Seminário da disciplina de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. **Fisiologia e Anatomia Endoscópica Nasossinusal**. Disponível em: <http://www.otorrinousp.org.br/imageBank/seminarios/seminario_73.pdf>. Acesso em: 03 de julho de 2020;
- [22] Secretaria da Saúde do Rio Grande do Sul; Centro Estadual de Vigilância em Saúde; Laboratório Central de Saúde Pública- LACEN/RS. **ORIENTAÇÕES PARA COLETA E TRANSPORTE DE SECREÇÃO RESPIRATÓRIA – 2020**. Disponível em: <<https://atencao basica.saude.rs.gov.br/upload/arquivos/202002/04110353-2020-orientacoes-coleta-amostra-coronavirus-janeiro.pdf>>. Acesso em: 03 de julho de 2020;
- [23] PAHO TV. **Orofaringe e nasofaringe swabs**. Organização Pan Americana da Saúde. Disponível em: <<https://www.youtube.com/watch?v=lgpb-vZ54Zw>>. Acesso em: 07 de julho de 2020.

A VITAMINA B12 PODE SER UMA ALTERNATIVA NO TRATAMENTO DE COVID-19?

Data de aceite: 01/08/2020

Data de submissão: 17/06/2020

Monyck Jeane dos Santos Lopes

Museu Paraense Emílio Goeldi.

Belém, Pará, Brasil

<http://orcid.org/0000-0003-3092-6683>

monycklopes@museu-goeldi.br

*Capítulo traduzido com atualizações do artigo: “Lopes MJS. (2020). Can vitamin B12 be an adjuvant to COVID-19 treatment? GSC Biological and Pharmaceutical Sciences, 11(3), 01-05”. DOI: <https://doi.org/10.30574/gscbps.2020.11.3.0155>

RESUMO: A pandemia mundial COVID-19 requer urgentemente um tratamento eficaz. A hipótese é que o Coronavírus-2019 interfere no metabolismo da cobalamina, causando sintomas de deficiência da vitamina B12. Isso porque, existem sintomas de deficiência dessa vitamina semelhantes aos da Covid-19, como o aumento do estresse oxidativo, da concentração de homocisteína e de lactato desidrogenase (LDH); ativação da cascata de coagulação, trombocitopenia, coagulação intravascular disseminada, vasoconstrição, vasculopatias renais e pulmonares; reticulócitos baixos;

além de alterações no sistema respiratório, gastrointestinal e nervoso. O tratamento para os sintomas da deficiência de vitamina B12 requer altas doses dessa vitamina, que pode ser administrada na forma de metilcobalamina. Assim, uma hipótese adicional é que o tratamento com vitamina B12, especialmente a metilcobalamina, reduziria os danos da Covid-19 nos pacientes infectados. Portanto, neste capítulo de revisão, sugere-se que a vitamina B12, na forma de metilcobalamina, poderia reduzir os sintomas da Covid-19 em pacientes infectados. Estudos clínicos são necessários para confirmar esta hipótese.

PALAVRAS-CHAVE: Corona vírus, Vitamina, Metilcobalamina, Metil-12, Cobalamina

CAN VITAMIN B12 BE AN ADJUVANT TO COVID-19 TREATMENT?

ABSTRACT: Covid-19 has become an international pandemic and is causing a worldwide public health emergency; therefore, an effective treatment is urgently needed. The hypothesis is that Covid virus interferes with the cobalamin metabolism, causing symptoms of cobalamin deficiency. This is plausible to infer, because there are symptoms of vitamin B12 deficiency that are similar to those of Covid-19.

These symptoms include increase oxidative stress, homocysteine concentration, activation of the coagulation cascade, thrombocytopenia, elevated lactate dehydrogenase (LDH), low reticulocyte count, intravascular coagulation thrombosis, vasoconstriction, renal and pulmonary vasculopathies, which can result in respiratory, gastrointestinal and central nervous system disorders. Research shows that high doses of methylcobalamin is the treatment for the symptoms of vitamin B12 deficiency. Thus, an additional hypothesis is that treatment with vitamin B12, especially methylcobalamin, would reduce Covid's damage to infected patients. Hence, in this review article it is suggested that methylcobalamin (vitamin B12) may serve as an attenuator to Covid-19 symptoms. Clinical studies are required to confirm this hypothesis. **KEYWORDS:** Coronavirus disease 2019; Vitamin; Methylcobalamin; Methyl-12; Cobalamin

1 | INTRODUÇÃO

Globalmente, existem mais de 8.000.000 casos confirmados da doença de Coronavírus-2019 (Covid-19 / SARS-CoV-2), com mais de 448.000 mortes, em 188 países (Coronavirus Johns Hopkins, 2020). Covid-19 é altamente transmissível em humanos, alguns pacientes, especialmente idosos e pessoas com doenças crônicas evoluem para um estado crítico, e rapidamente desenvolvem síndrome do desconforto respiratório agudo, insuficiência respiratória, falência de múltiplos órgãos e morte (GUO et al., 2020; MEHTA et al., 2020). Além disso, a cada dia surgem novos sintomas desse vírus.

Uma alternativa para aumentar a imunidade contra Covid-19 é o uso de vitaminas, pois estimulam as respostas imunológicas anti-inflamatórias, reduzem a replicação viral e as respostas pró-inflamatórias (CARELLA et al., 2020; STIPP, 2020). A vitamina B12 (cobalamina) é um imunomodulador da imunidade celular, atuando como suporte aos sistemas hematopoiético, nervoso e imunológico (RIZZO; LAGANÀ, 2020; STIPP, 2020). Os idosos são o grupo que apresentam maior déficit de cobalamina, devido à dificuldade em absorver dos alimentos, por falta de ácido gástrico ou do fator intrínseco necessário à absorção da vitamina B12 (HANNA et al., 2009; ALLEN, 2018; RIZZO; LAGANÀ, 2020; SABRY et al., 2020). Essa condição seria uma provável explicação para os idosos serem mais vulneráveis à infecção por Covid-19 (GUO et al., 2020; MEHTA et al., 2020).

Kandeel e Al-Nazawi (2020) sugerem, por meio de modelagem molecular, que a ribavirina, telbivudina, vitamina B12 e nicotinamida podem ser um tratamento potencial para a Covid-19. Narayanan e Nair (2020) sugerem que a vitamina B12 (metilcobalamina) pode ser um possível inibidor da enzima SCV2-nsp12, reduzindo a infecção viral e consequentemente a gravidade da Covid-19. Zhang et al. (2020) sugerem que a melatonina, uma molécula anti-inflamatória e antioxidante, tem potencial para tratar pacientes com COVID-19. A qual pode ter maior síntese com o uso de vitamina B12 (YANAGIHARA et al., 2014; GUPTA; SANA, 2015).

Eu apresentei graves sintomas de deficiência de vitamina B12. Comecei a terapia com

injeções de cianocobalamina, depois passei a usar metilcobalamina sublingual, e obtive excelentes resultados clínicos. Como sou cientista e pesquisadora no campo biológico, ao iniciar o tratamento com a vitamina B12, comecei a pesquisar artigos científicos sobre esse assunto. Durante essa pandemia, observei similaridades entre os sintomas da Covid-19 e os sintomas de deficiência da vitamina B12. Então, comecei a revisar a literatura sobre como esse vírus poderia interferir no metabolismo da vitamina B12 e, conseqüentemente, causar danos ao corpo humano. Assim, surgiu a hipótese de que o Corona vírus interfere no metabolismo da cobalamina, causando sintomas de sua deficiência. Uma hipótese adicional é que o tratamento com vitamina B12, especialmente a metilcobalamina, poderia reduzir os danos do Covid. No entanto, atualmente não há evidências suficientes sobre a eficácia das vitaminas B no tratamento de COVID-19. Não há menção de vitaminas do complexo B nas diretrizes provisórias da OMS, nas diretrizes provisórias do CDC dos EUA e nas orientações clínicas chinesas para o manejo da Covid-19 (VILLARRUZ-SULIT; CABALUNA, 2020). A falta de tratamento direcionado para Covid-19 exige a avaliação de todas as modalidades potenciais para reduzir os danos causados por esta doença. Neste artigo de revisão, sugiro que a vitamina B12, na forma de metilcobalamina, possa servir como atenuador dos sintomas da Covid-19.

2 | VITAMINA B12

A vitamina B12 ou cobalamina é um complexo de cobalto cristalizado, e é a mais complexa de todas as vitaminas. A cobalamina pode ser apresentada de várias formas, dependendo do grupo de ligação, a mais comum comercializada é a cianocobalamina (cianeto), mas para ser usada no corpo humano precisa ser metabolizada nas formas ativas, como hidroxicobalamina (hidroxil), adenosilcobalamina (S-deoksiadenosina) e metilcobalamina (metil) (ZHANG et al., 2013; ANDRES; DALI-YOUCHEF, 2020). A cobalamina é produzida exclusivamente por síntese microbiana no trato digestivo, por isso na dieta humana, os produtos de origem animal são as fontes naturais de vitamina B12 (HANNA et al., 2009; ANDRES; DALI-YOUCHEF, 2020). Essa vitamina é essencial para a formação de glóbulos vermelhos, manutenção de sistema nervoso, divisão celular, síntese de mielina, crescimento e reprodução celular e na rápida síntese de DNA (STIPP, 2020; HANNA et al., 2009).

A cobalamina na dieta é liberada no ambiente ácido do estômago, onde é rapidamente complexada a uma proteína transportadora denominada transcobalamina. A cobalamina continua sua rota no trato gastrointestinal e sob a ação de proteases pancreáticas esse complexo se dissocia. Em seguida, a molécula de cobalamina se associa com o fator intrínseco gástrico, seguindo até o íleo terminal, sendo assim absorvida no trato intestinal (ANDRES; DALI-YOUCHEF, 2020; RIZZO; LAGANÀ, 2020; WOLFFENBUTTEL et al., 2020).

O metabolismo da cobalamina é complexo e requer muitos processos e etapas, e a ausência de algum pode levar à deficiência de vitamina B12 (ZHANG et al., 2013; ANDRES; DALI-YOUCHEF, 2020). Existem muitos fatores que podem interferir na absorção de cobalamina, como a síndrome da má absorção, que é a incapacidade de liberar cobalamina dos alimentos (ANDRES; DALI-YOUCHEF, 2020); gastrite atrófica (gastrite autoimune), *Helicobacter pylori*, proliferação microbiana intestinal (ANDRES; DALI-YOUCHEF, 2020; WOLFFENBUTTEL et al., 2020), doença celíaca, doença inflamatória intestinal, alcoolismo e tratamentos farmacológicos prolongados (RIZZO; LAGANÀ, 2020). Também existem polimorfismos específicos ou mutações genéticas que podem interferir na absorção dessa vitamina (WOLFFENBUTTEL et al., 2020). Além disso, há vários medicamentos que prejudicam a absorção e a eficácia da cobalamina, como antibióticos, hipoglicemiantes, anti-inflamatório não esteroide (AINE), colchicinas, nitratos, fluorouracil, barbitúricos, pirimetamina, aminoglicosídeos, inibidores da bomba de prótons e anticonvulsivantes (RIZZO; LAGANÀ, 2020; GUPTA; SANA, 2015).

Níveis baixos de cobalamina aumentam o ácido metilmalônico e a homocisteína elevando a produção de espécies reativas de oxigênio, ocasionando transtornos hematológicos, neurológicos e cardiovasculares (PANIZ et al., 2005; WOLFFENBUTTEL et al., 2020). Esses subprodutos causam danos no tecido do endotélio vascular, ativação plaquetária, aumento da expressão do fator tecidual com subsequente ativação da cascata de coagulação, aterosclerose, trombocitopenia, elevação da lactato desidrogenase (LDH), baixa contagem de reticulócitos, tromboembolismo, elevação da síntese de citocinas pró-inflamatórias, trombose da coagulação intravascular, vasoconstrição e vasculopatias renais e pulmonares (PANIZ et al., 2005; GRANGÉ et al., 2015; SABRY et al., 2020). A deficiência dessa vitamina também pode causar anemia megaloblástica, doença desmielinizante, redução da resposta imune, problemas neurológicos e degeneração da coluna vertebral (PANIZ et al., 2005; ALLEN, 2018; STIPP, 2020; SABRY et al., 2020; WOLFFENBUTTEL et al., 2020). Existem também sinais subclínicos de deficiência de cobalamina, como sintomas psiquiátricos, depressão, psicose e pensamentos suicidas (HANNA et al., 2009; WOLFFENBUTTEL et al., 2020).

O curso natural da deficiência de vitamina B12 ainda não é claramente entendido (PANIZ et al., 2005; GRANGÉ et al., 2015; WOLFFENBUTTEL et al., 2020). Exames sanguíneos como, dosagem de vitamina B12, holotranscobalamina, ácido metilmalônico e homocisteína pode ajudar a diagnosticar a deficiência de cobalamina (SABRY et al., 2020; CAMPOS et al., 2020). Em alguns países também é possível diagnosticar a deficiência na absorção de cobalamina pelo teste de Schilling (ANDRES; DALI-YOUCHEF, 2020). No entanto, níveis sanguíneos considerados normais de B12 não excluem sua deficiência sintomática (NASERI et al., 2016; RIZZO; LAGANÀ, 2020; WOLFFENBUTTEL et al., 2020; LOPES et al., 2019). Por isso, ainda é difícil estabelecer um diagnóstico correto da deficiência dessa vitamina e prescrever o tratamento correto (RIZZO; LAGANÀ,

2020; SABRY et al., 2020; WOLFFENBUTTEL et al., 2020). Infelizmente, muitos casos de deficiência de vitamina B12 são negligenciados ou, às vezes, até diagnosticados incorretamente (PANIZ et al., 2005; ANDRES; DALI-YOUCHEF, 2020; WOLFFENBUTTEL et al., 2020).

3 | PATOGÊNESE DO COVID-19 E A JUSTIFICATIVA PARA O TRATAMENTO COM VITAMINA B12

Os sintomas clínicos da Covid-19 incluem febre, síndrome do desconforto respiratório, tosse, fadiga e sintomas de infecção gastrointestinal (GUO et al., 2020, MEHTA et al., 2020). Os achados clínicos laboratoriais incluem insuficiência hepática, linfopenia, arritmia, lesão renal e cardíaca aguda, disfunção hepática; aumento dos níveis de PCR, LDH, dímero D e ferritina; redução na contagem de plaquetas e na taxa de sedimentação de eritrócitos (MEHTA et al., 2020, STIPP, 2020; YILMAZ; ESIN, 2020). Covid-19 também pode causar a indução da tempestade de citocinas, desencadeando a produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias; síndrome inflamatória, formação de membrana hialina pulmonar, espessamento difuso da parede alveolar, aumento da entrada de ferro nos pulmões, pneumonia, lesão no miocárdio, danos no sistema cardiovascular e falência de múltiplos órgãos (MEHTA et al., 2020; STIPP, 2020; YILMAZ; ESIN, 2020; ZHENG et al., 2020).

Com base em todos os sintomas expostos, é cabível supor que o vírus Covid interfere no metabolismo da cobalamina, causando sintomas de deficiência de vitamina B12. Isso porque, existem sintomas de deficiência de vitamina B12 semelhantes aos da infecção por COVID-19, como aumento do estresse oxidativo, concentração de homocisteína, ativação da cascata de coagulação, trombocitopenia, elevação da lactato desidrogenase (LDH), baixa contagem de reticulócitos, trombose da coagulação intravascular, vasoconstrição e vasculopatias renais e pulmonares (SABRY et al., 2020; GRANGÉ et al., 2015). Estes podem resultar em distúrbios respiratórios, gastrointestinais e do sistema nervoso (WOLFFENBUTTEL et al., 2020). Pesquisas mostram que altas doses de metilcobalamina são o tratamento para os sintomas de deficiência de vitamina B12 (ALLEN, 2018; ANDRES; DALI-YOUCHEF, 2020; RIZZO; LAGANÀ, 2020; WOLFFENBUTTEL et al., 2020). Assim, pode-se inferir que o tratamento com vitamina B12, especialmente a metilcobalamina, poderia reduzir os danos da Covid-19.

4 | TRATAMENTO

A terapia com vitamina B12 reduz a inflamação, o estresse oxidativo e doenças causadas pela hiper-homocisteinemia (LOPES et al., 2019). No entanto, esse metabolismo

vitamínico é complexo e requer muitos processos e etapas, qualquer um dos quais, se não estiver presente, pode levar à deficiência de cobalamina. A cianocobalamina é a forma de vitamina B12 presente em muitos suplementos. No fígado, é convertida em metilcobalamina, substituindo cianeto pelo grupo metil. No entanto, devido fatores que podem levar a má absorção de cobalamina, o fígado não consegue converter cianocobalamina em quantidade adequada de metilcobalamina necessária ao organismo humano (GUPTA; SANA, 2015; LOPES et al., 2019).

O grupo metil (metilcobalamina) estimula a criação de serotonina, um neurotransmissor responsável pelo aprimoramento do humor e pela proteção do cérebro contra danos causados por excitotoxinas (GUPTA; SANA, 2015). Também atua na integridade da mielina, formação adequada de glóbulos vermelhos e na síntese de DNA (GUPTA; SANA, 2015; ZHANG et al., 2013). A metilcobalamina é altamente benéfica nos tratamentos da deficiência de vitamina B12, doença de Alzheimer, melhora da memória, proteção neuronal, regeneração nervosa, disfunção visual, artrite reumatóide, paralisia de Bell e distúrbio do sono (ZHANG et al., 2013; RAHMAN et al., 2020).

A metilcobalamina é a forma ativa da vitamina B12, sendo mais eficaz que outros análogos; converte homocisteína em metionina e S-adenosilmetionina e reduz o estresse oxidativo (ZHANG et al., 2013; GUPTA; SANA, 2015; LOPES et al., 2019). Assim, o tratamento com metilcobalamina provavelmente permitiria uma recuperação mais rápida em pacientes infectados com COVID-19. Esse tratamento reduziria o estresse oxidativo, atuaria como agente anti-inflamatório e analgésico (RAHMAN et al., 2020) e poderia minimizar o potencial de danos causados por essa doença, como infecção pulmonar, danos aos sistemas respiratório, cardiovascular, digestivo, nervoso, danos aos órgãos e a morte (Figura 1).

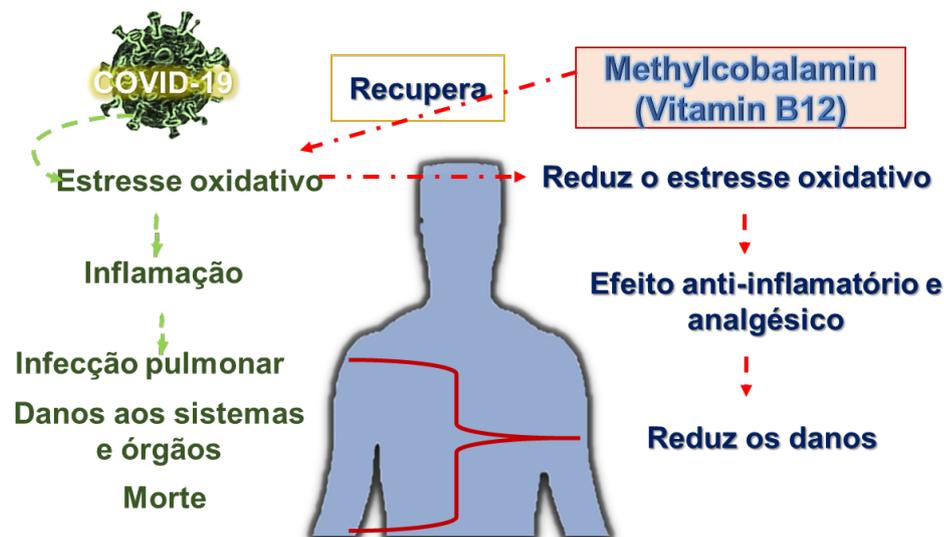


Figura 1. Resumo da ação da vitamina B12 (metilcobalamina) na redução dos danos causados por COVID-19.

O tratamento farmacológico da deficiência de vitamina B12 ocorre com doses elevadas (ou 1000-2000 mcg/dia), em geral por 3 meses e pode ser administrado por via oral, parenteral, intranasal e sublingual (GUPTA; SANA, 2015; NASERI et al., 2016; ALLEN, 2018; LOPES et al., 2019; ANDRES; DALI-YOUCHEF, 2020; RIZZO; LAGANÀ, 2020; WOLFFENBUTTEL et al., 2020). A cobalamina é uma vitamina considerada segura, pois é solúvel em água e seu excesso é excretado pela urina (ALLEN, 2018; RIZZO; LAGANÀ, 2020). A suplementação oral pode aumentar o nível sérico de vitamina B12, mas muitas vezes não é suficiente para reabastecer os níveis dessa nos tecidos (NASERI et al., 2016; WOLFFENBUTTEL et al., 2020). Por outro lado, a absorção sublingual é mais eficiente, pois ignora as passagens iniciais do processo metabólico hepático, proporcionando maior biodisponibilidade e rápido início de ação, aumentando os níveis sanguíneos em 10 a 15 minutos, agindo muito mais rapidamente do que quando ingerido por via oral (NIBHA; PANCHOLI, 2012).

5 | CONCLUSÃO

A terapia com vitamina B12 reduz o estresse oxidativo, melhora a circulação e atua como anti-inflamatório e analgésico, provavelmente reduzindo o dano causado por Covid-19 nos pacientes infectados. Portanto, a vitamina B12 (metilcobalamina) tem um alto perfil de segurança e poderia se tornar um tratamento alternativo a essa pandemia, possivelmente seu uso por pacientes com Covid-19 seria altamente benéfico. Considerando a hipótese de que o Covid-19 está interferindo na absorção da vitamina B12, em breve os infectados com esse vírus desenvolverão sintomas que também são comuns em casos conhecidos de deficiência dessa vitamina. Estudos clínicos são necessários para confirmar esta hipótese. Portanto, é extremamente necessário que se desenvolva pesquisas sobre o uso de metilcobalamina em pacientes infectados com Covid-19.

REFERÊNCIAS

- ALLEN, L. H. Efficacy and Safety of Vitamin B12 Fortification. **Food Fortification in a Globalized World**, p. 255–261, 2018.
- ANDRES, E.; DALI-YOUCHEF, N. Cobalamin (vitamin B12) malabsorption. **Molecular Nutrition**, p. 367–386, 2020.
- CAMPOS, A. J. et al. Diagnostic accuracy of holotranscobalamin, vitamin B12, methylmalonic acid, and homocysteine in detecting B12 deficiency in a large, mixed patient population. **Disease Markers**, ID 7468506, p. 1-11, 2020.
- CARELLA, A. M., et al. Vitamin supplements in the Era of SARS-Cov2 pandemic. **GSC Biological and Pharmaceutical Sciences**, v. 11 (2), p. 07-19, 2020.

CORONAVIRUS JOHNS HOPKINS. Disponível em: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>, acesso em 17/06/2020.

GRANGÉ, S. et al. Adult-onset renal thrombotic microangiopathy and pulmonary arterial hypertension in cobalamin C deficiency. **The Lancet**, v. 386 (9997), p. 1011–1012, 2015.

GUO, Y.R., et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. **Military Medical Research**, v. 7 (11), p. 1-10, 2020.

GUPTA, J. K.; SANA, Q. S. Potential Benefits of Methylcobalamin: A Review. **Austin Journal of Pharmacology and Therapeutics**, v. 3, p. 1-4, 2015.

HANNA, S. et al. Prim Care Companion. **J Clin Psychiatry** 11(5), 269-270, 2009.

KANDEEL, M.; AL-NAZAWIA M. Virtual screening and repurposing of FDA approved drugs against COVID-19 main protease. **Life Sciences**, v. 251 (117627), p. 1-5, 2020.

LOPES, S. C. et al. Vitamin B12 deficiency: metabolic effects, clinical evaluation, and treatment. **Revista de Medicina da UFC**, v. 59(2), p. 40-49, 2019.

MEHTA, P., et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. **International Health Regulations**, v. 395, p. 1033-1034, 2020.

NARAYANAN, N; NAIR, D. T. Vitamin B12 may inhibit RNA-dependent-RNA polymerase activity of nsp12 from the SARS-CoV-2 Virus. **Preprints**, p. 1-19, 2020.

NASERI, M. et al. High doses of oral folate and sublingual vitamin B12 in dialysis patients with hyperhomocysteinemia. **Journal of Renal Injury Prevention**, v. 5 (3), p. 134-139, 2016.

NIBHA, K. P.; PANCHOLI, S. S. (2012). An Overview on: Sublingual Route for Systemic Drug Delivery International. **Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences**, v. 3 (2), p. 913-923, 2012.

PANIZ, C. et al. Fisiopatologia da deficiência de vitamina B12e seu diagnóstico laboratorial. **J Bras Patol Med Lab**, v. 41 (5), p. 323-34, 2005.

RAHMAN, M. et al. Analgesic effects of vitamin B12: a recent update. **Journal of Global Biosciences**, v. 9 (4), p. 7160-7170, 2020.

RIZZO, G.; LAGANÀ AS. (2020). A review of vitamin B12. **Molecular Nutrition**, p. 105–129.

SABRY, W. et al. Vitamin B12 deficiency and metabolism-mediated thrombotic microangiopathy (MM-TMA). **Transfusion and Apheresis Science**, v. 59 (102717), p. 1-4, 2020.

STIPP, M. M. SARS-CoV-2: Micronutrient Optimization in Supporting Host Immunocompetence. **International Journal of Clinical Case Reports and Reviews**, v. 2 (2), p. 1-11, 2020.

VILLARRUZ-SULIT, M. V.; CABALUNA, I. T. Should B Vitamins be used in the treatment of COVID-19? **Asia pacific center for evidence-based healthcare**, p. 1-2, 2020.

WOLFFENBUTTEL, B. H. R. et al. The many faces of cobalamin (vitamin b12) deficiency. **Mayo clinic proceedings: innovations, quality & outcomes**, v. 3 (2), p. 200-214, 2020.

YANAGIHARA, M. et al. The Melatonin Receptor Agonist Is Effective for Free-Running Type Circadian Rhythm Sleep Disorder: Case Report on Two Sighted Patients Tohoku. **J. Exp. Med.**, p. 234, p. 123-128, 2014.

YILMAZ, N.; ESIN, E. Covid-19 and Iron Gate: The Role of Transferrin and Transferrin Receptor.

ZHANG, M. et al. Methylcobalamin: A Potential Vitamin of Pain Killer. **Neural Plasticity**, v. 424651, p. 1-6, 2013.

ZHANG, R. et al. COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment. **Life Sciences**, 250 (117583), p. 1-6, 2020.

ZHENG, Y. et al. COVID-19 and the cardiovascular system. **Nature Reviews Cardiology**, v. 17, p. 259–260, 2020.

COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS EM PACIENTES INFECTADOS POR SARS-COV-2 (COVID-19)

Data de aceite: 01/08/2020

Data de submissão: 14/07/2020

Josiane Lopes

Fisioterapeuta, Pós-Doutora em Ciências da Reabilitação. Docente Adjunta do Departamento de Fisioterapia da Universidade Estadual do Centro-Oeste (UNICENTRO).

Guarapuava – Paraná

<http://lattes.cnpq.br/5787047929443010>

<https://orcid.org/0000-0003-0128-4618>

RESUMO: A infecção pelo novo coronavírus apresenta caráter heterogêneo, multifatorial e, apesar de maior comprometimento respiratório, constitui acometimento multissistêmico podendo afetar o sistema nervoso. A sua disseminação mundial e caráter pandêmico tem desencadeado a busca por conhecimento sobre os diferentes aspectos e, dentre estes, o presente capítulo aborda as complicações neurológicas ocasionadas ao COVID-19. São apresentados os aspectos gerais associados ao COVID-19, assim como fisiopatologia, achados clínicos neurológicos mais prevalentes, além do destaque referente a maior associação ao desenvolvimento do acidente vascular encefálico, síndrome de Guillain-Barré,

doenças desmielinizantes do sistema nervoso central e doenças neuromusculares. Também são discutidas condições de vulnerabilidade e estratégias de educação em saúde em pacientes com doenças neurológicas. O conhecimento das manifestações neurológicas, apesar de outros acometimentos muitas vezes mais críticos como os respiratórios, são importantes na atuação de melhores prognósticos.

PALAVRAS-CHAVE: Infecções por coronavírus, Manifestações neurológicas.

NEUROLOGICAL COMPLICATIONS IN PATIENTS INFECTED BY SARS-COV-2 (COVID-19)

ABSTRACT: Infection with the new coronavirus has a heterogeneous, multifactorial character and, despite greater respiratory impairment, it constitutes multisystemic involvement that can affect the nervous system. Its worldwide dissemination and pandemic character has triggered the search for knowledge about the different aspects and among these, this chapter addresses the neurological complications caused by COVID-19. The general aspects associated with COVID-19 are presented, as well as pathophysiology, the most prevalent neurological clinical findings, in addition to the

highlight regarding the greater association with the development of stroke, Guillain-Barre syndrome, demyelinating diseases of the central nervous system, and neuromuscular diseases. Vulnerable conditions and health education strategies in patients with neurological diseases are also discussed. Knowledge of neurological manifestations, in spite of other afflictions that are often more critical, such as respiratory diseases, are important in the performance of better prognosis.

KEYWORDS: Coronavirus infections, Neurologic manifestations.

1 | INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, a cidade de Wuhan, capital da província de Hubei, na China ficou mundialmente conhecida pelos primeiros casos de coronavírus. Durante a segunda semana de janeiro de 2020 era identificado um novo tipo de coronavírus e sequenciado seu genoma, nomeado como SARS-CoV-2 (Síndrome Respiratória Aguda Grave associado ao vírus COVID-19) (LU et al., 2020). E, desde então, o número de casos foi aumentando mundialmente em escala exponencial. A Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou, em 30 de janeiro de 2020, que o surto da doença causada pelo novo coronavírus (COVID-19) constitui uma emergência de saúde pública de importância Internacional – o mais alto nível de alerta da OMS, conforme previsto no regulamento sanitário internacional. Em 11 de março de 2020, a COVID-19 foi caracterizada pela OMS como uma pandemia (PAHO, 2020).

As graves manifestações sistêmicas relacionadas ao SARS-CoV-2, observadas em outros países, começaram a ser notificadas no Brasil em março de 2020. O número de indivíduos acometidos e, sobretudo, de óbitos pela COVID-19 tem promovido um estado de apreensão e perplexidade global. Diante desse cenário, não se pode negar os momentos de incertezas motivadas pela pandemia promovida pelo vírus SARS-CoV-2.

O coronavírus causa muitos sintomas sistêmicos tais como febre alta, tosse seca, dispnéia, cansaço e diarreia. Em termos de acometimento neurológico podem ser destacados cefaleia, fadiga, mialgias e convulsões (DA SILVA et al., 2017), prevalecendo, sobretudo, em idosos.

O SARS-CoV-2 pode causar uma reação imune excessiva. Essa ativação excessiva do sistema imunológico, provavelmente, seja responsável pela maioria das manifestações orgânicas (miocardiopatia, nefropatia, etc), incluindo também as de aspecto neurológico (NASCIMENTO, 2020).

Os casos graves da COVID-19 são mais propensos a manifestações das síndromes neurológicas. A disfunção endotelial provocada pelo SARS-CoV-2 resulta em isquemias/infartos e hemorragias. Tal disfunção pode ocorrer em diferentes órgãos passando, por vezes, ser o principal no quadro clínico, com a manifestação de infartos do miocárdio, complicações renais, hemorragias digestivas e acidentes vasculares encefálicos. Os

eventos vasculares cerebrais isquêmicos e/ou hemorrágicos podem incluir também a trombose de seios venosos cerebrais tem sido mais prevalente em pacientes mais jovens (BIKDELI et al., 2020). Entretanto, achados epidemiológicos destacam que, apesar de milhões de indivíduos acometidos por esse vírus, as complicações neurológicas graves são pouco frequentes e aparecem de modo diverso.

Apesar do acometimento sistêmico da COVID-19, considerando o escopo temático deste capítulo, será enfatizado apenas os aspectos neurológicos e as complicações mais relatadas na literatura.

2 | COVID-19: ASPECTOS GERAIS

A doença relacionada à CoV foi descrita pela primeira vez em 1931, e em 1965 foi isolado o vírus em humanos (HCoV-229E). Até a epidemia da SARS em 2002, somente dois tipos de COV em humanos haviam sido identificados – HCoV- 22E e HCoV-OC43. Desde então, outros seis tipos foram identificados em humanos. Embora o CoV também cause doenças entéricas e sistêmicas, muitas infecções são geralmente leves e com resolução espontânea (LI, 2016).

SARS-CoV-2 foi descrito pela primeira vez em Wuhan, China, em dezembro de 2019. Em poucos meses ele se espalhou por todo o país e foi transmitido para o mundo com um impacto na saúde, economia e social com um devastador número de mortes. A síndrome clínica causada pelo SARS-CoV-2 é chamado de COVID-19 (GUAN et al., 2020).

Após a exposição ao novo coronavírus denominado SARS-CoV-2 com um período de incubação de aproximadamente 14 dias, sintomas semelhantes ao vírus do resfriado comum (febre, tosse, mialgia, fadiga), com variados graus de alteração do olfato e paladar. Alguns pacientes, por razões ainda desconhecidas, permanecerão assintomáticos, mesmo com a disseminação do vírus e da doença (WANG et al., 2020). Entretanto, alguns pacientes evoluem para casos mais severos, sujeitos a condições críticas, desenvolvendo pneumonia viral que pode ocasionar a síndrome respiratória aguda grave (SARS) necessitando o uso de ventilação mecânica (WU et al., 2020)

No mundo foram confirmados mais de 12 milhões de casos de COVID-19 e mais de 500 mil mortes (OMS, 2020). No Brasil, até o mês de julho de 2020 haviam sido notificados mais de 20 mil mortes e relatos de várias complicações tais como eventos cardiovasculares/ tromboembólicos (ARENTZ et al., 2020; ZHANG et al., 2020), insuficiência renal aguda e complicações neurológicas.

3 | FISIOPATOLOGIA: COVID-19 E SISTEMA NERVOSO

Os agentes neurotróficos, neuro-invasivos e com capacidade neurovirulentas do SARS-CoV tem sido descritos em animais e humanos associados a encefalite, meningite

ou encefalomielite. O mecanismo fisiopatológico do envolvimento neurológico no COVID-19 ainda precisa ser melhor esclarecido, mas pode aqui ser atribuído a heterogeneidade e multifatorialidade desse mecanismo (BOHMWALD et al., 2018). Sabe-se que há um envolvimento direto do encéfalo pelo SARS-CoV-2, fatores auto-imunes, inflamação (“Tempestade de citocinas”), efeitos colaterais dos medicamentos e distúrbios metabólicos também estão correlacionados (PAPA et al., 2020; PLEASURE et al., 2020;).

Na fisiopatologia, mecanismos diretos e indiretos são atribuídos. Ainda não há muitos estudos experimentais que possam esclarecer melhor o comportamento de disseminação do COVID-19 no sistema nervoso. Acredita-se que o vírus, similarmente como na síndrome respiratória aguda sofrida por uma mutação. Possivelmente pode haver penetração do vírus no sistema nervoso central (SNC) e/ ou sistema nervoso periférico (SNP) por via hematogênica, ou por via neuronal retrógrada, através do nervo olfatório. Presença do vírus no líquido cefalorraquiano (LCR), em cepas anteriores do vírus Corona, aponta para possível atuação direta no SNC (NASCIMENTO, 2020).

O vírus SARS-CoV-2, utiliza em sua superfície uma proteína, a *spike S1* que se liga à membrana celular, interagindo com o receptor conversor da angiotensina 2 (ACE-2) da célula do hospedeiro. Sabe-se que o cérebro expressa receptores ACE-2 detectados em neurônios e células gliais, o que os torna um alvo potencial para o RNA desse vírus (OU et al., 2020). Uma vez internalizado na célula, o RNA viral é liberado no citoplasma celular, traduzido e replicado e, depois envolvido em um “envelope proteico”, e então o vírus é liberado na corrente sanguínea (AHMED; RATHORE, 2020). Postula-se que o vírus se dissemina no sistema nervoso de quatro maneiras: epitélio nasofaríngeo, pulmão, circulação sanguínea e nervos periféricos. Por meio do epitélio nasofaríngeo, a disseminação ocorre para o nervo olfatório, bulbo olfatório e, então, para o encéfalo e tronco encefálico (CHIGR et al., 2020)

A outra forma seria por sobrecarga viral nas vias aéreas e disseminação por meio do nervo vago para o núcleo dorsal deste mesmo par o que justifica, por exemplo sinais relacionados à disautonomia (náusea, vômito, diarreia, arritmias cardíacas e alterações na frequência respiratória). A outra forma de acometimento é a disseminação viral por meio da corrente sanguínea ultrapassando a barreira hematoencefálica (WANG et al., 2020). E a quarta forma de mecanismo de entrada do vírus seria por meio das terminações nervosas periféricas facilitada por proteínas como cinesina e dineína, presentes no SNP (CONDE et al., 2020).

Após penetração do vírus no corpo humano, danos ao sistema nervoso ocorrem como resultado da hipóxia cerebral e/ ou acometimento imunológico. A hipóxia cerebral pode ocorrer como consequência do envolvimento pulmonar que resulta de uma redução sistêmica do oxigênio circulante. O metabolismo anaeróbico, portanto, promove a formação de metabólitos tóxicos causando mau funcionamento e edema cerebral. O desequilíbrio do sistema imunológico causado pela presença viral também contribui para o mau

funcionamento do sistema nervoso. A produção desequilibrada de citocinas inflamatórias, a ativação dos linfócitos T, macrófagos e células endoteliais desempenham um importante papel com consequências neurológicas. Uma das principais citocinas envolvidas é a interleucina 6 (IL-6) que promove extravasamento vascular, ativação do complemento e disseminação da coagulação intravascular o que, por sua vez, culmina no dano orgânico (AHMED; RATHORE, 2020; NEEDHAM et al., 2020).

Por todos os achados acima mencionados, considera-se a possibilidade do desenvolvimento de processos reativos imunomediados no SNC promovendo encefalites, mielites, radiculites, polirradiculoneurites, até mesmo desmielinizantes. O SNP também não está ileso nesse processo pois muitos pacientes têm apresentado neurites e neurites múltiplas associadas a infecção pelo SARS-CoV-2.

4 | COVID-19: ACHADOS NEUROLÓGICOS

Pelos achados de relatos na literatura não é possível sugerir que o coronavírus seja causador diretamente das complicações neurológicas. Os casos associados descritos foram neuromiopia em paciente crítico, síndrome de Guillain-Barré e acidente vascular encefálico devido à hipercoagulabilidade, vasculite e/ ou sepse (LI et al. 2005; KIM et al., 2017). Entretanto, outros estudos por meio de evidências patológicas obtidas em estudos de autópsias encefálicas, registraram presença de coronavírus em regiões encefálicas, mas em níveis inferiores comparado aos registrados em pulmões (DING et al., 2003).

Dados de uma série de pacientes de Wuhan (China) indicam que anormalidades neurológicas são encontradas em 36,4% dos pacientes hospitalizados (MAO et al., 2020). Esse número tende a variar dependendo de fatores ambientais (pacientes ambulatoriais versus pacientes internados), sóciodemográficos (idade, sexo, etnia), além dos métodos semiológicos adotados para os diagnósticos neurológicos nas avaliações. O estudo de Mao e colaboradores (2020) realizado em três hospitais de Wuhan contaram com uma amostra de 214 pacientes com média de idade de 52,7 anos sendo 40,7% homens, 36,4% dos pacientes apresentaram manifestações neurológicas. Neste estudo as alterações neurológicas foram distribuídas em três grupos: Grupo que apresentou comprometimento do SNC, grupo que apresentou comprometimento do SNP e grupo que apresentou queixas musculares.

O grupo com comprometimento do SNC era composto por 53 pacientes que apresentaram cefaléia, tontura, sonolência/ redução do nível de consciência, ataxia, acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico e crises convulsivas. O grupo com comprometimento do SNP era composto por 19 pacientes que apresentaram hipo ou ageusia, hipo ou anosmia e neuralgias. E o grupo com queixas musculares era formado por 23 pacientes que relataram principalmente mialgia. Vale destacar que tais

manifestações neurológicas foram observadas em casos mais graves. Deve-se ressaltar que a maioria desses achados clínicos foram evidenciados em pacientes mais graves com comprometimento pulmonar e/ ou renais.

Assim, as manifestações neurológicas podem ser apresentadas com acometimento do SNC e com acometimento do SNP. O quadro 1 destaca os principais acometimentos evidenciados também por Ahmed e Rathore (2020).

SNC	SNP
Cefaléia	Hipogeusia
Vertigem	Hiposmia
Acidente vascular encefálico	Neuralgia
Diminuição da consciência	
Mielite transversa	
Encefalopatia hemorrágica aguda	
Encefalopatia	
Encefalite	
Epilepsia	
Ataxia	

Quadro 1. Principais manifestações neurológicas associadas à infecção por COVID-19.

SNC: sistema nervoso central; SNP: sistema nervoso periférico

Os dados de Wuhan (MAO et al., 2020) evidenciaram que a maioria das complicações tem início precoce, sugerindo que o envolvimento direto do sistema nervoso pelo vírus é um fator importante. É improvável o que acontece com o SARS, cujos achados neurológicos tem início tardio, sugerindo uma mecanismo autoimune subjacente. Ausência de relatos de fenômenos como coréia, mioclonia, opstótono e ataxia, e a escassez de casos de polirradiculopatia desmielinizante aguda sugerem que fenômenos mediados não são tão comuns no COVID-19 embora seja necessária cautela na interpretação desses dados, porque muitas dessas manifestações auto-ímmunes têm uma latência prolongada. Além disso, há descrições de ataxia, AVE associado a anticorpos antifosfolípidos e até síndrome de Guillain-Barré (SGB) em indivíduos com COVID - 19 (MAO et al., 2020; ZHANG et al., 2020; ZHAO et al., 2020).

Em relação ao quadro clínico apresentado no quadro 1 algumas considerações merecem destaque. A cefaleia está geralmente presente em 40% dos casos podendo estar associada a casos de meningite viral. Em relação à consciência destaca-se que a diminuição da consciência está associada a condições de delírio, especialmente em pacientes idosos com faixa etária mais avançada. As mialgias são mais frequentemente referidas nos membros inferiores embora seja apresentada de modo transitório. Tais sintomas são decorrentes de um efeito direto do SARS-CoV-2 no sistema nervoso, mas síndromes autoimunes no SNC e/ou SNP também estão associadas como será discutido

nos próximos tópicos.

Considerando os aspectos das manifestações neurológicas expostas acima, serão exposta duas doenças que são mais representativas do espectro clínico associada à infecção por COVID-19: AVE, SGB, doenças desmielinizantes do sistema nervoso central, doenças neuromusculares.

5 | ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO E COVID-19

O acidente vascular encefálico (AVE) constitui uma das mais relevante complicações do COVID-19. Ele pode ser realmente atribuído à infecção. Foi relatado que o AVE isquêmico ocorreu em 3% dos pacientes com COVID-19 sendo mais prevalente que o AVE hemorrágico e a trombose venosa profunda (HEMASIAN; ANSARI, 2020; MUHAMMAD et al., 2020).

Os mecanismos de associação do AVE com o COVID-19 são os clássicos mecanismos de ocorrência de um AVE, entretanto muitos casos de AVE isquêmico relatados em pacientes com COVID-19 não apresentaram os clássicos fatores de risco vascular que são comuns nesta casuística (OXLEY et al., 2020). Há três principais mecanismos que parecem ser os responsáveis pela ocorrência de AVE isquêmico com COVID-19: a condição de aumento de coagulação, vasculite e cardiomiopatia (SPENCE, 2020). A SARS-CoV2 estimula a resposta inflamatória sistêmica com aumento da produção de citocinas pro-inflamatórias que, por sua vez, manifestam-se como elevados níveis de biomarcadores inflamatórios (IL-6, ferritina). Ela também produz um aumento das taxas de coagulação com hiperviscosidade e produção de anticorpos antifosfolipídicos que predispõe à trombose venosa e arterial. A superfície do coronavírus se liga ao receptor ACE-2 no endotélio celular e músculo liso, invadindo as células hospedeiras e causando vasculite que pode gerar a oclusão cerebrovascular sintomática (AVE isquêmico) ou ruptura vascular (AVE hemorrágico) ou uma vasculite coronária, resultando na síndrome coronária aguda e, subsequentemente, um AVE isquêmico cardioembólico. Finalmente, um envolvimento cardíaco pode ser causado pela invasão direta do vírus causando a miocardite (MEIRA et al., 2020).

Benussi e colaboradores (2020) realizaram um estudo na Lombardia (Itália) com uma amostra de 111 indivíduos, destes 68 indivíduos apresentaram AVE e 43 indivíduos apresentaram AVE e COVID-19. Esses indivíduos foram comparados sendo observado que a distribuição de ataques isquêmicos transitórios e AVE hemorrágico foi similar em ambos os grupos, assim como os fatores de risco vascular. Entretanto, o desfecho foi pior nos pacientes que apresentaram AVE e COVID-19. Não está completamente esclarecido se a piora do desfecho é devido ao comprometimento pulmonar ou a diferentes características do AVE, tais como subtipo ou extensão do AVE.

6 | SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ E COVID-19

A síndrome de Guillain-Barré (SGB) é uma doença auto-imune de natureza aguda com acometimento dos nervos periféricos e raízes nervosas sendo caracterizada como uma poliradiculoneuropatia geralmente associada a várias infecções, especialmente correlacionadas a acometimentos de origem pulmonar e gastrointestinal (OTTAVIANI et al., 2020; SEDAGHAT; KARIMI, 2020). Na pandemia por COVID-19, a SGB tem aumentado sua prevalência (CONSUELO et al., 2020).

O primeiro caso de SGB e COVID-19 é de uma senhora de 61 anos de idade, residente em Shangai (China) e que havia retornado recentemente de uma viagem a Wuhan (China) apresentando sintomas respiratórios e febre e 7 dias depois desenvolveu fadiga, fraqueza muscular generalizada e arreflexia. Os exames confirmaram COVID-19 e SGB. Para este caso não foi confirmado que COVID-19 realmente causou a SGB (SEDAGHAT; KARIMI, 2020). Outros relatos de caso como apresentados na Itália (OTTAVIANI et al., 2020) e Espanha (GALÁN et al., 2020) também apresentaram o mesmo padrão que o caso chinês. No norte da Itália entre os meses de fevereiro e março de 2020 foram também relatados cinco pacientes com COVID-19 e SGB (TOSCANO et al., 2020), destes quatro pacientes iniciaram o quadro de paresia e parestesia em membros inferiores e uma paciente apresentou diplegia e paralisia facial acompanhada de ataxia e parestesia. Em nenhum dos casos foi relato disfunções autonômicas. Muitos outros casos relatados apresentaram também envolvimento de nervos cranianos (especialmente o sétimo par, com evolução para paralisia facial), anosmia, ageusia, além dos sintomas neurológicos descritos.

O cenário COVID-19 e SGB geralmente apresenta-se com uma fração temporal pequena, muito diferente do que geralmente acomete outras neuropatias miopáticas que tendem a se desenvolver mais tardiamente após a infecção do COVID-19 com vários dias em curso.

7 | DOENÇAS DESMIELINIZANTES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL E COVID-19

Pacientes com doenças demielinizantes do SNC, especialmente os submetidos a terapia imunomodulatória ou imunossupressora têm preocupado os profissionais da saúde. O grande questionamento é se os seus anticorpos podem ser efetivos no combate à infecção do COVID-19. Destaca-se nesse grupo de pacientes os indivíduos com diagnóstico de esclerose múltipla (EM) ou neuromielite óptica (NMO).

Nestes pacientes é imprescindível a continuidade de seus tratamentos imunomodulatórios ou imunossupressores. Para os casos recém-diagnosticados e que ainda vão iniciar o tratamento é muito importante discutir as possibilidades com seu médico neurologista. Mesmo com todos os cuidados se os pacientes vierem a desenvolver a infecção por COVID-19 é importante considerar, dependendo do comprometimento de

cada caso, a suspensão temporária dos medicamentos em uso (BROWNLEE et al., 2020; GIOVANNONI et al., 2020)

8 | DOENÇAS NEUROMUSCULARES E COVID-19

Há escassez de dados na literatura sobre a associação das doenças neuromusculares (DNM) e COVID-19. Provavelmente as complicações neuromusculares ocorram em infecções prévias a outros coronavírus e que permanecem latentes até a manifestação sistêmica de um novo acometimento.

Os riscos de comprometimento relatados à infecção por COVID-19 em pacientes com DNM é dependente de alguns fatores. Tipo de DNM, faixa etária, uso de terapia imunossupressora associada a comorbidades destacam-se entre os principais fatores de risco. Para estes pacientes, considerar uma avaliação individualizada e a ponderação dos riscos constitui a melhor estratégia de abordagem.

Dentre os fatores de risco que aumentam as chances de contaminação por COVID-19 em pacientes com DNM destacam-se: O uso de altas doses de imunossupressores, múltiplas terapias imunossupressores concomitantes ou sequenciadas na abordagem terapêutica, um sistema imunológico altamente reativo, comprometimento bulbar, fraqueza muscular respiratória, deformidades musculoesqueléticas (destaque para a escoliose devido à influência no comprometimento da biomecânica respiratória). Vale destacar também a presença de outras comorbidades tais como: idade avançada, doença pulmonar, insuficiência renal, doença hepática, diabetes mellitus, cardiopatia isquêmica (GUIDON; AMATO, 2020).

Neste grupo de indivíduos com DNM deve-se ressaltar que as maiores preocupações relacionadas à infecção por COVID-19 concentra-se em 4 tópicos (MEIRA et al., 2020):

- a. O risco da infecção causar uma doença neuromuscular (exemplo: síndrome de Guillain-Barré);
- b. O risco da infecção exacerbar doenças neuromusculares prévias, especialmente as doenças autoimunes e neurodegenerativas;
- c. O risco relacionado às terapias imunossupressoras e/ ou imunomodulatórias em pacientes com doenças neuromusculares imunomediadas;
- d. O risco de terapias usadas para infecções por COVID-19 (exemplo: cloroquina e hidroxicloroquina que podem causar neuropatias e miopatias).

5 | A VULNERABILIDADE DE PACIENTES COM DISFUNÇÕES NEUROLÓGICAS E COVID-19

Pacientes com disfunções neurológicas apresentam maior propensão à infecção por COVID-19. Ainda não há dados que evidenciem em um contexto fisiopatológico tal afirmação, entretanto a prática clínica e os relatos dos estudos tem apresentado um cenário de vulnerabilidade para indivíduos com diagnósticos neurológicos pré-existentes. Condições neurológicas associadas a comprometimentos do sistema imunológico e/ ou cuja abordagem terapêutica influencia mecanismos auto-imunes dentro de um espectro de hipereatividade estão mais propensos à infecção por COVID-19. Como ilustrado já nesse capítulo foram relatadas a EM, NMO e DNM como principais representantes desses grupos.

6 | EDUCAÇÃO EM SAÚDE E ABORDAGEM DE PACIENTES NEUROLÓGICOS

Até o presente considerando o cenário da pandemia, a prerrogativa de qualquer profissional da saúde é conscientizar seu paciente ou qualquer indivíduo sobre adoção de medidas de contenção da infecção por COVID-19, pensando sobretudo na adoção de estratégias de prevenção tão relevantes para a população em geral e, ainda mais, para os pacientes que já apresentam disfunções neurológicas.

A educação em saúde com enfoque no COVID-19 deve contemplar um amplo protocolo de orientações que aborde desde apresentação de conceitos relacionados aos principais sinais e sintomas que podem aparecer devido à infecção, instruções quanto às formas de prevenção/ estratégias mais utilizadas para a contenção do vírus. E, considerado o momento de pandemia e o crescente número de óbitos em todo o mundo, torna-se imperativa a adoção de comportamentos que preservem a saúde mental e evitem instalação de pânico/ fobia e, em último nível caos.

Em um contexto geral muitas medidas de cuidado pessoal e em relação ao ambiente devem ser preconizadas. Em relação a cuidados pessoais destacam-se manter uma boa higiene (sobretudo assepsia das mãos) com lavagem contínua usando água e sabão e, posteriormente, utilizar álcool gel 70% cada vez que mudar de ambiente, evitar tocar em superfícies, utilizar máscara de tecido sempre quando tiver contato com outras pessoas são estratégias imprescindíveis. Em termos sociais, a adoção de medidas de isolamento social (evitar sair de casa) garantindo o menor contato com outras pessoas. Se necessitar sair de casa tentar evitar, ao máximo, ambientes com aglomeração de pessoas e, se for o caso, manter a distância segura de 2 metros entre um pessoa e outra. Permanecer em ambientes muito limpos e arejados e evitar receber visitas de outras pessoas e também realizar visitar.

Os pacientes com disfunções neurológicas, de modo geral, devem adotar as mesmas

estratégias de cuidados e recomendações da população em geral, entretanto algumas considerações especiais dependendo do caso e da disfunção neurológica dispõem maior cuidados. Indivíduos com limitações motoras tem maior comprometimento de desenvolvimento de síndromes respiratórias, assim os profissionais de saúde, familiares e/ ou cuidadores devem ofertar mais assistência a esses casos e sempre estar alerta. Indivíduos com outras comorbidades que podem apresentar ou não doenças neurológicas como aqueles que apresentam hipertensão arterial, diabetes mellitus, cardiopatias, obesidade, entre outros, também precisam ser monitorados com maior atenção.

Até o momento da redação deste capítulo, não há evidências mas é reconhecido, pela prática clínica, que os pacientes neurológicos estão mais sujeitos a problemas respiratórios. Algumas doenças neurológicas trazem em sua base fisiopatológica a complicação respiratória como distúrbios da junção neuromuscular, como, por exemplo, a miastenia gravis, assim como doenças neurodegenerativas, como a doença de Parkinson (DP). Tais acometimentos podem tornar os sujeitos mais propensos a um curso maligno de COVID-19. Apesar da falta de dados, espera-se também a piora das condições neurológicas como resultado do COVID-19.

Ressalta-se a experiência da autora deste capítulo que confirma que isso pode acontecer na DP, o que não é surpreendente, considerando que é sabido que pacientes com doenças degenerativas, incluindo condições demenciais, desenvolvem uma significativa e, muitas vezes, irreversível, piora como resultado de distúrbios clínicos. Outros problemas em potencial que podem negativamente interferir no curso de doenças neurológicas são isolamento social e falta de exercício por ficar em casa e distanciamento social.

Outra questão, neste período de pandemia, que deve ser considerada na abordagem de pacientes neurológicos é que muitos apresentam dificuldades sociais e estruturais para entrar em contato com os profissionais que os atendem (neurologistas, fisioterapeutas, psicólogos, etc), o que por sua vez, repercute em um pior prognóstico em casos mais graves e aumentam a chance de outras comorbidades.

Assim, futuramente será necessário também a realização de estudos para avaliar as associações relacionadas a comprometimentos seja pelo acometimento do COVID-19 associado aos diagnósticos prévios de doenças neurológicas, seja para documentar o comprometimento de doenças em virtude da falta de monitoramento ou da qualidade de tais monitoramentos, em casos, por exemplo, de que o paciente é acompanhado à distância com teleconsultas, teleatendimentos, etc. Em suma, vários fatores diretos e indiretos precisam ser considerados devido à repercussão desta pandemia.

7 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

No contexto da pandemia por COVID-19 com o número de casos que aumenta mundialmente em escala exponencial uma palavra caracteriza os aspectos epidemiológicos,

fisiopatológicos e terapêuticos: *Incerteza*. Quando as complicações e possíveis interações entre a infecção por COVID-19 e sistema nervoso são apresentadas há mais aspectos a serem questionados que confirmados. É importante que sempre seja destacada a distinção entre os efeitos neurológicos diretos da infecção viral e seus componentes sistêmicos que, também, podem ocasionar disfunções neurológicas. Fatores neurotóxicos e neurotróficos associados aos medicamentos, assim como as comorbidades instaladas que resultam em condições de maior agravo nos casos críticos merecem grande atenção dos profissionais. Quando se pensa em pacientes com diagnósticos neurológicos associados ou não a outras comorbidades sempre é necessário destacar o contexto de vulnerabilidade desta população, ainda mais no caso de uma doença com repercussão pandêmica como é o caso da COVID-19. Medidas de proteção e estratégias de prevenção são sempre os melhores cenários preconizados por todos os profissionais de saúde que abordam tais pacientes, embora estratégias terapêuticas de manejo mais intenso das condições neurológicas associadas à própria abordagem por COVID-19 não podem ser descartados nos casos que testam positivo. A infecção pelo SARS-CoV-2 apresentará um impacto a longo prazo no tratamento de pacientes com distúrbios neurológicos novos ou pré-existentes.

Em suma, o que realmente pode ser atribuído a tantos dados, informações e incertezas é que a busca em compreender melhor a COVID-19 e suas complicações neurológicas irá preparar os profissionais da saúde para o enfrentamento de novos desafios relacionados à própria pandemia e seus efeitos resultantes.

Há muito ainda a ser elucidado sobre a infecção por COVID-19 e muito mais quando se envolve o comprometimento de um sistema tão complexo como o sistema nervoso e não se pretende aqui esgotar essa discussão mas sim contextualizar e agrupar o conhecimento baseado nas evidências mais recentes fundamentando bases para reflexões e futuros estudos.

REFERÊNCIAS

AHMED, I.; RATHORE F.A. **Neurological manifestations and complications of COVID-19: A Literature Review**. J Clin Neurosci, p.19-20, 2020.

ARENTZ, M.; YIM, E.; KLAFF, L., ET AL. **Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State**. JAMA, v.323, n.16, p.1612-1614, 2020.

BENUSSI, A.; PILOTTO, A.; PREMI, E., ET AL. **Clinical characteristics and outcomes of inpatients with neurologic disease and COVID-19 in Brescia, Lombardy, Italy**. Neurology, v.10, 2020.

BIKDELI, B.; MADHAVAN, M.V.; JIMENEZ, D.; CHUICH, T.; DREYFUS, I., ET AL. **COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up**. J Am Coll Cardiol, v.20, p.735-1097, 2020.

BOHMWALD, K.; GÁLVEZ, N.M.S.; RÍOS, M.; KALERGIS, A.M. **Neurologic alterations due to respiratory virus infections**. Front Cell Neurosci., v.12, p.386, 2018.

BROWNLEE, W., et al. **“Treating multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder during the COVID-19 pandemic”** -<https://n.neurology.org/content/early/2020/04/01/WNL.0000000000009507>.

CONSUELO, G.O., ET AL, **Miller Fisher Syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19 neurology**, 2020.

CHIGR, F.; MERZOUKI, M.; NAJIMI, M. **Autonomic Brain Centers and Pathophysiology of COVID-19**. ACS Chem Neurosci, p.6-8, 2020.

CONDE, G.; PAJARO, L.D.Q.; MARZOLA, I.D.Q.; VILLEGAS, Y.R.; SALAZAR, R.L.M. **Neurotropism of SARS-CoV2: Mechanisms and manifestations**. J Neurol Sci, 2020.

DA SILVA, I.R.F.; FRONTERA, J.A.; BISPO, A.M.F.; NASCIMENTO, O.J.M. **Research Group. Neurologic complications associated with the Zika virus in Brazilian Adults**. JAMA Neurol, v.74, n.10, p.1190-98, 2017.

DING, Y.; LI, H.; ZHANG, Q.; ET AL. **Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways**. J Path, p.603-630, 2003.

GALÁN, A.V.; DEL SAZ SAUCEDO, P.; PEINADO, P.F.; BOTIA, P.E. **Síndrome de Guillain-Barré asociado a infección por SARS-CoV-2**. Neurología, 2020 DOI: 10.1016/j.nrl.2020.04.007

GIOVANNONI, G. et al. **The COVID-19 pandemic and the use of MS Disease-Modifying Therapies**. [https://www.msard-journal.com/article/S2211-0348\(20\)30149-8/pdf](https://www.msard-journal.com/article/S2211-0348(20)30149-8/pdf).

GUAN, W.J.; NI, Z.Y.; HU, Y.; LIANG, W.H.; OU, C.Q.; HE, J.X.; ET AL. **Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China**. N Engl J Med, V. 382, p.1708-120, 2020.

HEMASIAN, H.; ANSARI, B. **First case of Covid-19 presented with cerebral venous thrombosis: A rare and dreaded case** [published online ahead of print, 2020

KIM, J-E.; HEO, J-H.; KIM, H-OK.; ET AL. **Neurological complications during treatment of middle East respiratory syndrome**. J Clin Neurol, v.13, p.227-233, 2017.

LI, F. **Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins**. Ann Rev Virol., v.3, n.1, p.237-261, 2016.

LI, T.; SUNG-TSANG, H.; CHANG, Y.C. **Neurological manifestations in severe acute respiratory syndrome**. Acta Neurol, v.14, p.113-119, 2005.

LU, R.; ZHAO, X.; LI, J.; NIU, P.; YANG, B.; WU, H.; ET AL. **Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding**. Lancet. v. 395, p.565-574, 2020.

MAO, L.; JIN, H.; WANG, M.; HU, Y.; CHEN, S., ET AL. **Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study**. JAMA Neurol, 2020, Doi:..org/10.1101/2020.02.22.20026500.

MCGONAGLE, D.; SHARIF, K.; O'REGAN, A.; BRIDGEWOOD, C. **The role of cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease**. Autoimmun Rev, v,19, n.6, p.102537, 2020.

MEIRA, I.A.; BRAUNE, C.B.; FREITAS, G.R.; TOREZANI, G.S.; SANOTS, G.A.C.; PIRES, K.L.; NOVIS, S.S.C. **Neurological implications of SARS-CoV-2 infections: review of literature**. Rev Bras Neurol, v.56, n.2, p.10-19, 2020.

MUHAMMAD, S.; PETRIDIS, A.; CORNELIUS, J.F.; HANGGI, D. **Letter to editor: Severe brain haemorrhage and concomitant COVID-19 Infection: A neurovascular complication of COVID-19.** Brain Behav Immun. 2020.

NASCIMENTO, O.J.M. **Complicações neurológicas associadas ao SARS-CoV-2 (COVID-19) no Brasil: Organização do grupo NEUROCOVID-RIO e achados preliminares.** Rev Bras Neurol, v.56, n.2, p.5-9, 2020.

NEEDHAM, E.J.; CHOU, S.H.; COLES, A.J., ET AL. **Neurological Implications of COVID-19 Infections.** Neurocrit Care, p.1-5, 2020.

OTTAVIANI, D., et al. **Early Guillain-Barré syndrome in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a case report from an Italian COVID-hospital** Neurol Sci. v.12, p.1-4, 2020.

OU, X.; LIU, Y.; LEI, X.; LI, P.; MI, D., ET AL. **Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV.** Nat Commun, v.11, n.1, 2020. Doi:: 10.1038/s41467-020-15562-9.

OXLEY, T.J.; MOCCO, J.; MAJIDI, S.; ET AL. **Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young.** N Engl J Med. v. 382, n. 20, p. 60, 2020.

PAPA, S.M.; BRUNDIN, P.; FUNG, V.S.C.; KANG, U.J.; BURN, D.J.; COLOSIMO, C., ET AL. **Impact of the COVID-19 pandemic on Parkinson's disease and movement disorders.** Mov Disord. 2020 Apr. [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1002/mds.28067>

PLEASURE, S.J.; GREEN, A.J.; JOSEPHSON, S.A. **The spectrum of neurologic disease in the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 pandemic infection: neurologists move to the frontlines.** JAMA Neurol. 2020 Apr. [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1065>.

SEDAGHAT, Z.; KARIMI, N. **Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: A case report** J Clin Neurosci, 2020.

SPENCE, J.D.; DE FREITAS, G.R.; PETTIGREW, L.C., ET AL. **Mechanisms of stroke in COVID-19.** Cerebrovasc Dis (in press).

WANG, Y.; LIU, Y.; LIU, L.; WANG, X.; LUO, N.; LI, L. **Clinical Outcomes in 55 Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Who Were Asymptomatic at Hospital Admission in Shenzhen, China.** J Infect Dis, v.221, n.11, p.1770-1774, 2020.

WU, C.; CHEN, X.; CAI, Y., ET AL. **Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China** [published online ahead of print, 2020 Mar 13]. JAMA Intern Med. 2020;e200994. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994

ZHANG, Y.; XIAO, M.; ZHANG, S.; XIA, P.; CAO, W.; JIANG, W., ET AL. **Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19.** N Engl J Med, v.382, n.17, p.38, 2020.

ZHAO, H.; SHEN, D.; ZHOU, H.; LIU, J.; CHEN, S. **Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence?** Lancet Neurol, v.19, n.5, p. 383-384, 2020.

TOSCANO, G.; PALMERINI, F.; RAVAGLIA, S.; RUIZ, L.; INVERNIZZI, P.; CUZZONI, M.G.; FRANCIOTTA, D.; BALDANTI, F.; DATURI, R.; POSTORINO, P.; CAVALLINI, A.; MICIELI, G. **Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2.** N Engl J Med, 2020.

NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS OF COVID-19

Data de aceite: 01/08/2020

Miguel Moni Guerra Cunha da Câmara

Medicine college, University of Rio Verde, Brazil.
E-mail: miguelcamara166@gmail.com. Phone number: +55 64 99249-5000

Caroline Sousa Araujo

Medicine college, University of Rio Verde, Brazil.
E-mail: carolzibas@hotmail.com. Phone number: +55 62 9972-3876

Bruna Luanna Silva Lima

Medicine college, University of Rio Verde, Brazil.
E-mail: brunaluanna.lima@gmail.com. Phone number: +55 62 99857-4338

Gabriel Lara Vasques

Advisor professor neurologist in medicine college of Rio Verde, Brazil, fellowship in clinical neurophysiology by the Neurological Institute of Goiânia. E-mail: gabriellvasques@hotmail.com. Phone number: +55 62 8145-4547

ABSTRACT: The coronavirus disease 2019 (COVID-19) has represented certain mystery when talking about the manifestations, pathological action and disease-related-comorbidities, mainly when talking about the nervous system. So far, the most related symptoms were related with central nervous system, perypheral nervous system and skeletal

muscle disease, besides cerebrovascular diseases such as ischemic stroke and acute cerebrovascular disease.

KEY-WORDS: COVID-19; Neurological; Manifestations.

INTRODUCTION

The Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) crisis has globally emerged in the early months of 2020, overwhelming health systems and being a challenge to most societies from around the globe. Although the disease is still mysterious in certain issues, recent studies have defined some of the neurological manifestations of COVID-19, such as axonal perypheral neuropathy, myopathy, strokes and so many others.

METHODS

This systematic literature review aims to synthesize the so far knowledge about neurological manifestations of COVID-19. Minding this objective, we have searched for: “Neurological manifestations of COVID-19” in *The New England Journal of Medicine*, *Journal of the American Medical Association*,

The Lancet and *PubMed Central*. Due to the scarcity of researches about this theme, we have also used as database the *International League Against Epilepsy*, the *European Stroke Organization*, and the *Brazilian Neurology Academy*.

RESULTS

Patients diagnosed with severe acute respiratory syndrome by infection of coronavirus 2 (SARS-Cov-2) presented central nervous system (dizziness and headache), peripheral nervous system (hypogeusia and hyposmia) and skeletal muscle symptoms, besides Ischemic Stroke, impaired consciousness, ataxia, seizure, and acute cerebrovascular disease. It is suggested that the pathological mechanism happens due to the fact that SARS-CoV-2 enters the central nervous system via hematogenous or retrograde neuronal.

CONCLUSION

Patients with COVID-19 commonly have neurological manifestations. It is important to highlight that these symptoms, are more present in more severe disease cases, where patients are older and have more comorbidities. There has been no evidence of direct effects of COVID -19 on seizures or epilepsy so far.

CARACTERIZAÇÃO DAS MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS PROVOCADAS PELO NOVO CORONAVÍRUS SARS-COV-2: UMA REVISÃO

Data de aceite: 01/08/2020

Data de submissão: 11/05/2020

Wellington Manoel da Silva

Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, Recife - Pernambuco
<http://lattes.cnpq.br/5920476755856221>

Maria Eduarda da Silva

Universidade Federal de Pernambuco, Vitória de Santo Antão – Pernambuco
<http://lattes.cnpq.br/7588818950329216>

Willaine Balbino de Santana Silva

Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco, Recife - Pernambuco
<http://lattes.cnpq.br/8450088682330711>

Taysa do Nascimento Silva

Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco, Recife - Pernambuco
<http://lattes.cnpq.br/4616785044140136>

Jessika Luana da Silva Albuquerque

Centro Universitário da Vitória de Santo Antão, Vitória de Santo Antão – Pernambuco
<http://lattes.cnpq.br/0157678606514060>

Claudiane dos Santos da Silva Santana

Centro Universitário da Vitória de Santo Antão, Vitória de Santo Antão – Pernambuco
<http://lattes.cnpq.br/4151167998215630>

Nayara Ranielli da Costa

Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Recife - Pernambuco

<http://lattes.cnpq.br/6249680642811647>

Talita Rafaela da Cunha Nascimento

Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco, Recife - Pernambuco
<http://lattes.cnpq.br/7675038851123088>

José Erivaldo Gonçalves

Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Recife - Pernambuco
<http://lattes.cnpq.br/624731779183384>

Décio Henrique Araújo Salvador de Mello

Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco, Recife - Pernambuco
<http://lattes.cnpq.br/6012676123232283>

Joseane da Silva Ferreira

Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco, Recife - Pernambuco
<http://lattes.cnpq.br/8162099909088160>

Maria Angélica Álvares de Freitas

Faculdade Pernambucana de Saúde, Recife – Pernambuco
<http://lattes.cnpq.br/7109314826045701>

RESUMO: No fim do ano de 2019, um novo vírus surgiu em Wuhan, província de Hubei, China, causando a chamada síndrome respiratória aguda grave, o mesmo seria posteriormente nomeado SARSCoV-2 pelo Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (ICTV). Este estudo trata-se de *preprint* de uma revisão sistemática da literatura, com o objetivo de realizar a

identificação, análise e síntese dos resultados de estudos, a fim de, apresentar como se encontra a publicação científica capaz de resolver a seguinte questão norteadora: “Qual a caracterização das lesões de pele provocadas pela infecção do SARS-Cov-2 /COVID-19?”. Dos sete artigos selecionados para o estudo, até o momento da publicação deste trabalho, apenas três não citam o relatório feito por Recalcati, et al (2020), neste, a autora observou que 20,4% dos pacientes que participaram de um estudo observacional no Lecco Hospital, Lombardy, na Itália, apresentaram manifestações dermatológicas. As manifestações cutâneas observadas foram; erupção cutânea eritematosa, urticária generalizada e vesículas do tipo varicela. Tronco era a principal região envolvida. É essencial levar em consideração e promover o potencial clínico entre as desordens cutâneas e a infecção por covid-19, proporcionando a testagem para o COVID-19 nesses casos.

PALAVRAS-CHAVE: Coronavirus infections, Covid-19, Cutaneous manifestations.

CHARACTERIZATION OF DERMATOLOGICAL MANIFESTATIONS CAUSED BY THE NEW CORONAVIRUS SARS-COV-2: A REVIEW

ABSTRACT: At the end of 2019, a new virus appeared in Wuhan, Hubei province, China, causing the so-called severe acute respiratory syndrome, which would later be named SARSCoV-2 by the International Virus Taxonomy Committee (ICTV). This study is a preprint of a systematic review of the literature, with the objective of carrying out the identification, analysis and synthesis of the results of studies, in order to present how the scientific publication is capable of solving the following guiding question: “ What is the characterization of the skin lesions caused by the SARS-Cov-2 / COVID-19 infection? ”. Of the seven articles selected for the study, until the time of publication of this work, only three do not mention the report made by Recalcati, et al (2020), in this, the author observed that 20.4% of the patients who participated in an observational study at Lecco Hospital, Lombardy, Italy, they had dermatological manifestations. The cutaneous manifestations observed were; erythematous rash, generalized urticaria and varicella-like vesicles. Trunk was the main region involved. It is essential to take into account and promote the clinical potential between skin disorders and infection by covid-19, providing testing for COVID-19 in these cases.

KEYWORDS: Coronavirus infections, Covid-19, Cutaneous manifestations.

1 | INTRODUÇÃO

No fim do ano de 2019, um novo vírus surgiu em Wuhan, província de Hubei, China, causando a chamada síndrome respiratória aguda grave, o mesmo seria posteriormente nomeado SARS-CoV-2 pela organização Mundial da Saúde (OMS) e a doença denominada (COVID-19)(WANG, 2020; YANG, 2020; FU, 2020). O modo de transmissão acontece por meio da liberação de gotículas respiratórias ou contato com objeto contaminado com gotículas contendo o vírus (TAMARO, 2020). Os principais sintomas observados nos

acometidos de COVID-19 são tosse seca, febre, corrimento nasal, dispnéia, anorexia, náusea, diarreia e mais recentemente foram observados anosmia e disgeusia em grande quantidade de indivíduos infectados (HEINHARD, 2020). Em casos graves, os indivíduos podem progredir ainda paradisfunção da coagulação, Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), arritmia e choque (WANG, 2020). O diagnóstico laboratorial é realizado por meio do exame de DNA polimerase, em que se utiliza a reação em cadeia da enzima para identificar o material genético viral nas amostras respiratórias ou sanguíneas (YANG, 2020).

2 | OBJETIVO

Realizar, por meio da literatura internacional, uma descrição das manifestações dermatológicas decorrentes da infecção por SARS-CoV-2/COVID-19.

3 | METODOLOGIA

Este estudo trata-se de *preprint* de uma revisão sistemática da literatura, com o objetivo de realizar a identificação, análise e síntese dos resultados de estudos, a fim de, apresentar como se encontra a publicação científica capaz de resolver a seguinte questão norteadora: “Qual a caracterização das lesões de pele provocadas pela infecção do SARS-Cov-2 /COVID-19?”. O levantamento de artigos foi realizado de abril a maio de 2020, por meio do acesso on-line aos bancos de dados PubMed, EMBASE, ClinicalTrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform, MEDLINE e Cochrane Library, onde a averiguação dos artigos é feita de forma ampla, os descritores foram pesquisados no idioma inglês: “Covid-19”, “cutaneous manifestations” e “corona virus infections”, usando o conectivo booleano “and” para associá-los ao realizar o cruzamento das palavras-chave, utilizou-se ainda, como critérios de inclusão, artigos publicados no período de janeiro de 2020 à maio de 2020 e trabalhos completos assim como cartas ao editor, devido a relevância e atualidade do tema. Foram excluídos, artigos que não respondessem à pergunta condutora e que não estivessem disponíveis. Do total de 28 trabalhos encontrados, após leitura na íntegra, foram excluídos doze. Destes sete por não responderem à pergunta condutora, outros três por estarem indisponíveis e ainda outros dois por estarem repetidos na base de dados.

4 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos sete artigos analisados, dentro dos 16 selecionados para o estudo, até o momento da publicação deste trabalho, apenas três não citam o relatório feito por Recalcati, et al (2020), neste, a autora observou que 20,4% dos pacientes que participaram

de um estudo observacional no Lecco Hospital, Lombardy, na Itália, apresentaram manifestações dermatológicas. As manifestações cutâneas observadas foram; erupção cutânea eritematosa, urticária generalizada e vesículas do tipo varicela. Tronco era a principal região envolvida (RECALCATI, 2020). Os achados encontrados por Tamaro, et al (2020), ao analisar 130 pacientes afetados pelo COVID-19 no Hospital Sant'Andrea em Roma foram semelhantes, 1,5% deles apresentaram lesões caracterizadas por vesículas cercadas por halos eritematosos e foram acompanhados por prurido leve em seu tronco que surgiram no decorrer da internação. Para os autores tais lesões são sugestivas e típicas das infecções causadas por vírus membros da família Herpesviridae (TAMARO, 2020). Para Estébanez, et al (2020), entretanto, é difícil identificar se as manifestações decorrem de infecção viral ou alergia à nova medicação prescrita, contudo os autores relatam que uma erupção cutânea do tipo urticariforme com petéquias também tem sido descrita como um possível sintoma inicial da COVID-19, antes mesmo do surgimento de sintomas respiratórios, tal dado é observado em outros dois estudos (VAN DAME, 2020; HENRY, 2020). Este estudo ainda cita o acometimento de edema hemorrágico agudo em pacientes pediátricos associado ao coronavírus (ESTÉBANEZ, 2020). Para Mungmunpuntipantip et al (2020), embora grande parte dos pacientes não apresentem desordens dermatológicas, estas não devem ser negligenciadas, pois, não é possível ainda descrever o impacto dermatológico no diagnóstico e tratamento da Covid -19.

5 | CONCLUSÃO

A literatura estudada aponta para importância que esses sinais cutâneos podem ofertar nesse momento da pandemia, visto que, esses pacientes podem, inconscientemente, transmitir o SARS-Cov-2 para outras pessoas e contribuem com a disseminação da infecção por COVID-19, destarte, ressalta-se a necessidade de isolamento. Torna-se essencial levar em consideração e promover o potencial clínico entre as desordens cutâneas e a infecção por covid-19, proporcionando a testagem para o COVID-19 nesses casos.

REFERÊNCIAS

EHSANI, A. H.; NASIMI, M.; BIGDELO, Z. **Pityriasis rosea as a cutaneous manifestation of COVID-19 infection** [published online ahead of print, 2020 May 2]. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*.2020;10.1111/jdv.16579.

ESTÉBANEZ, A.; PÉREZ-SANTIAGO L, SILVA E, GUILLEN-CLIMENT S, GARCÍA-VÁZQUEZ A, RAMÓN MD. **Cutaneous manifestations in COVID-19: a new contribution** [published online ahead of print, 2020 Apr 15]. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020;10.1111/jdv.16474.

HENRY, D.; ACKERMAN, M.; SANCELME, E.; FINON, A.; ESTEVE, E. **Urticarial eruption in COVID-19 infection** [published online ahead of print, 2020 Apr 15]. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020;10.1111/jdv.16472.

MUNGMUNG PUNTIPANTIP, R.; WIWANITKIT, V. **COVID-19 and Cutaneous manifestations** [published online ahead of print, 2020 Apr 15]. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020;10.1111/jdv.16483.

RECALCATI, S. **Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective** [published online ahead of print, 2020 Mar 26]. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020;10.1111/jdv.16387.

RECALCATI, S.; BARBAGALLO, T.; FRASIN, L. A.; et al. **Acral cutaneous lesions in the Time of COVID-19** [published online ahead of print, 2020 Apr 24]. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020;10.1111/jdv.16533.

REINHARD, A.; IKONOMIDIS, C.; BROOME, M.; GOROSTIDI, F. **Anosmie et COVID-19** [Anosmia and COVID-19]. *Revue Médicale Suisse*. 2020;16(N° 691-2):849-851.

TAMMARO, A.; ADEBANJO, G. A. R.; PARISELLA, F.R.; PEZZUTO, A.; RELLO, J. **Cutaneous manifestations in COVID-19: the experiences of Barcelona and Rome** [published online ahead of print, 2020 Apr 24]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;10.1111/jdv.16530.

VAN DAMME, C.; BERLINGIN, E.; SAUSSEZ, S.; ACCAPUTO, O. **Acute urticaria with pyrexia as the first manifestations of a COVID-19 infection** [published online ahead of print, 2020 Apr 24]. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020;10.1111/jdv.16523.

WANG, D.; HU, B.; HU, C.; ZHU, F.; LIU, X.; ZHANG, J.; et al. **Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China**. *Journal of the American Medical Association*. 2020.

WU, F.; ZHAO, S. YU, B.; CHEN, Y-M.; WANG, W.; SONG, Z-G.; et al. **A new coronavirus associated with human respiratory disease in China**. *Nature*. 2020;579(7798):265–9.

YANG, P.; WANG, X. **COVID-19: a new challenge for human beings**. *Cellular & Molecular Immunology*. 2020;1–3.

PATOGÊNESE DO SISTEMA CARDIOVASCULAR EM PACIENTES COM COVID-19

Data de aceite: 01/08/2020

Data de submissão: 05/06/2020

Amanda Albuquerque Cabral

Universidade Federal do Cariri- UFCA, Faculdade de Medicina, Barbalha-CE

<http://lattes.cnpq.br/5028151834704525>

Cícero Eduardo Gonçalves Lemos

Universidade Federal do Cariri- UFCA, Faculdade de Medicina, Barbalha-CE

<http://lattes.cnpq.br/1481131120237989>

Elisberto Nogueira de Souza

Universidade Federal do Cariri- UFCA, Faculdade de Medicina, Barbalha-CE

<http://lattes.cnpq.br/7507390736622797>

Larissa Rodrigues Mota

Universidade Federal do Cariri- UFCA, Faculdade de Medicina, Barbalha-CE

<http://lattes.cnpq.br/8010460177490449>

Marcos Ryan Barbosa Rodrigues

Universidade Federal do Cariri- UFCA, Faculdade de Medicina, Barbalha-CE

<http://lattes.cnpq.br/4698294183656742>

Ramierson Macedo Lima

Universidade Federal do Cariri - UFCA, Faculdade de Medicina, Barbalha-CE

<http://lattes.cnpq.br/2213711785454921>

Maria do Socorro Vieira Gadelha

Universidade Federal do Cariri - UFCA, Faculdade de Medicina, Barbalha-CE

<http://lattes.cnpq.br/5567411295310814>

RESUMO: O novo membro da família Coronavírus capaz de infectar humanos, isolado pela primeira vez no final de 2019 na China, rapidamente se disseminou pelo mundo, sendo declarado uma pandemia pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em março de 2020. Este novo vírus, responsável por causar pneumonia nos pacientes que infecta e, em alguns casos, uma intensa síndrome respiratória aguda, foi chamado SARS-CoV-2, e a doença causada por ele de COVID-19. Apesar de seu acometimento ser primariamente no sistema respiratório, outros órgãos e sistemas têm sido implicados, tais como o sistema cardiovascular. O presente trabalho tem como objetivo, portanto, a descrição das alterações cardíacas encontradas em pacientes com COVID-19. Para tanto, foi feito um levantamento bibliográfico no portal BVS e na base de dados PUBMED, em junho de 2020. Os mecanismos fisiopatológicos implicados na lesão cardíaca causada pelo SARS-CoV-2 têm semelhança com aqueles do acometimento pulmonar. O receptor ECA-2, presente no tecido pulmonar e cardíaco, é utilizado pelo vírus para infecção nesses órgãos. Outros mecanismos que podem explicar a lesão do tecido cardíaco pelo vírus são a resposta inflamatória exacerbada, causando a tempestade de citocinas, e hipóxia,

decorrente do comprometimento pulmonar ou por lesão isquêmica causada por alterações micro e macrovasculares. Os pacientes com COVID-19 com alterações cardíacas são em alguns casos assintomáticos, sendo o diagnóstico da lesão suspeitado pela elevação de biomarcadores, especialmente a troponina. Em pacientes sintomáticos, pode haver dor torácica típica e palpitações. Além disso, o SARS-CoV-2 tem sido implicado no desenvolvimento de arritmias e insuficiência cardíaca. O conhecimento do processo fisiopatológico envolvido na lesão cardíaca é importante para que sejam desenvolvidas terapias específicas contra isso. Por sua vez, o reconhecimento precoce dessas alterações cardiovasculares é importante para que sejam feitas medidas de suporte o mais breve possível, na tentativa de reduzir danos aos pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19; SARS-CoV-2; sistema cardíaco.

ABSTRACT: The new member of the Coronavirus family capable of infecting humans, isolated for the first time in late 2019 in China, quickly spread around the world, being declared a pandemic by the World Health Organization (WHO) in March 2020. This new virus, responsible for causing pneumonia in the patients it infects and, in some cases, an intense acute respiratory syndrome, it was called SARS-CoV-2, and the disease caused by it COVID-19. Although its involvement is primarily in the respiratory system, other organs and systems have been implicated, such as the cardiovascular system. The present study aims, therefore, to describe the cardiac changes found in patients with COVID-19. To this end, a bibliographic survey was carried out on the BVS portal and the PUBMED database, in June 2020. The pathophysiological mechanisms involved in cardiac injury caused by SARS-CoV-2 are similar to those of pulmonary involvement. The ECA-2 receptor, present in lung and cardiac tissue, is used by the virus for infection in these organs. Other mechanisms that may explain the damage to cardiac tissue by the virus are the exacerbated inflammatory response, causing the cytokine storm, and hypoxia, resulting from pulmonary impairment or ischemic injury caused by micro and macrovascular changes. COVID-19 patients with cardiac disorders are in some cases asymptomatic, and the diagnosis of the lesion is suspected by the elevation of biomarkers, especially troponin. In symptomatic patients, there may be typical chest pain and palpitations. In addition, SARS-CoV-2 has been implicated in the development of arrhythmias and heart failure. Knowledge of the pathophysiological process involved in cardiac injury is important for the development of specific therapies against it. In turn, the early recognition of these cardiovascular changes is important for support measures to be taken as soon as possible, in an attempt to reduce harm to patients.

KEYWORDS: COVID-19, SARS-CoV-2, cardiac system.

1 | INTRODUÇÃO

Foi identificado pela primeira vez, em dezembro de 2019 em Wuhan, cidade da China, um novo vírus, pertencente à família dos Coronavírus. A observação de que esse vírus

tinha algumas características semelhantes ao SARS-CoV, vírus já conhecido também da família Coronavírus, fez com que ele fosse nomeado SARS-Cov-2 (GUAN *et al.*, 2020). A doença causada pelo novo coronavírus foi chamada COVID-19, que rapidamente se disseminou por todo o mundo, sendo declarada uma pandemia pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 11 de março de 2020 (UNA-SUS, 2020).

O SARS-CoV-2 é transmitido por aerossóis, e sua principal característica é causar pneumonia. Seu período médio de incubação é de 4 dias (de 2 a 7) e os sintomas mais comuns de acordo com GUAN *et al.* (2020) são febre (88,7%) e tosse (67,8%). Além disso, estão presentes em menor frequência náuseas e vômitos (5,0%) e diarreia (3,8%). Dispneia, quando presente, indica maior gravidade da doença. São fatores de risco para doença mais grave idade avançada e presença de comorbidades prévias, como doenças pulmonares, cardiovasculares ou metabólicas. No estudo de Cummings *et al.* (2020), 82% dos pacientes possuíam pelo menos uma doença crônica, e a média de idade dos pacientes hospitalizados era de 62 anos.

Embora a COVID-19 seja uma doença cuja manifestação clínica principal se dá a nível de trato respiratório, outros sistemas orgânicos podem ser acometidos. De acordo com Behzad *et al.* (2020), coração, rins, fígado, e sistemas neurológico e gastrointestinal têm apresentado disfunções em pacientes com infecção pelo SARS-CoV-2. Além disso, tem-se descrito também alterações vasculares, hematológicas, cutâneas, oculares, e do sistema reprodutivo. Dentre essas manifestações, as cardíacas têm sido descritas com certa frequência na literatura. Níveis elevados de troponina, arritmias e insuficiência cardíaca estão sendo observados em pacientes com COVID-19, e podem indicar maior mortalidade pela doença (BEHZAD *et al.*, 2020). Nesse contexto, o trabalho de pesquisa teve por objetivo analisar o que tem sido descrito na literatura sobre a lesão cardíaca causada pelo SARS-CoV-2, compreendendo a fisiopatologia e as manifestações clínicas.

2 | METODOLOGIA

Foi realizado um estudo de revisão bibliográfica, através da literatura online, disponível no banco de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e na base de dados do *Public Medline* (PUBMED).

Foram utilizados os descritores “covid-19”, “SARS-Cov-2” e “cardiac system”. No cruzamento das palavras, foi utilizada a função lógica “AND” (conjunção de duas palavras). Os seguintes critérios de inclusão foram adotados: (a) artigos publicados nos idiomas inglês, espanhol ou português; (b) artigos completos e disponíveis na íntegra; (c) publicados no ano de 2020. Foram excluídos artigos que não abordavam o tema central da pesquisa. A busca, seleção e análise dos artigos foi feita em junho de 2020.

A pesquisa foi realizada usando os filtros para título, resumo e assunto. Cada artigo do banco de dados foi lido na íntegra e suas informações foram dispostas em uma

planilha, incluindo ano de publicação, autores, base de dados e revista ou jornal no qual foi publicado. Após concluída a seleção das referências bibliográficas, o conteúdo foi lido na íntegra e posteriormente selecionados aqueles que mais se adequavam à pesquisa.

Os dados foram compilados no programa computacional Microsoft Office Excel e as informações analisadas correlacionando os parâmetros estudados. O processo de síntese dos dados foi realizado por meio de uma análise descritiva dos estudos selecionados, sendo o produto final da análise apresentado de forma dissertativa.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Fisiopatologia

A infecção por SARS-COV- 2 ocorre quando o vírus se acopla nas células por meio da Enzima Conversora Angiotensina-2 (ECA-2), proteína transmembrana que funciona como receptor, presente em células do tecido pulmonar e cardíaco, especialmente. A interação do vírus com a ECA-2 ocorre por intermédio da ligação da unidade de superfície S1, presente no vírus, permitindo que este se ligue à superfície da célula de destino. Além disso, a entrada requer “*priming*” da proteína spike S por proteases celulares, o que implica a clivagem da proteína S no S1 / S2 e o lado S2 permite a fusão de células virais as membranas (ZHU *et al.*, 2020).

A ECA-2 cliva a angiotensina II, convertendo-a no heptapeptídeo angiotensina 1-7, que se liga aos receptores e apresenta efeitos vasodilatadores, anti-fibróticos e anti-hipertroficados. A ECA-2 também tem uma afinidade mais fraca pela angiotensina I e pode convertê-la no não-peptídeo angiotensina 1-9, limitando a síntese da angiotensina II pela ECA e causando efeitos vasodilatadores pela estimulação do receptor da angiotensina tipo 2 (AT2) (TOMASONI, *et al.*, 2020). Ademais, ela serve de receptor para o vírus, permitindo que ele entre na célula através de endocitose, sendo presente em diversos tecidos, como pneumócitos II, cardiomiócitos, células intestinais e de vasos sanguíneos (KUNAL, *et al.*, 2020). Sendo a infecção no sistema respiratório o principal tecido, desta forma, após a infecção o hospedeiro gera uma série de respostas inflamatórias frente a este patógeno causando o quadro clínico da doença.

Além do receptor ECA-2, o vírus também utiliza o TMPRSS2, o qual aumenta significativamente a infectividade viral. Sob uma perspectiva otimista, os inibidores de protease contra TMPRSS2 parecem bloquear efetivamente a entrada viral e infecção de células pulmonares *in vitro* (LIU, *et al.*, 2020).

Com base nos relatos e estudos quantitativos, não há dúvidas da ação da COVID-19 frente ao sistema cardiovascular. Contudo, os fatores fisiopatológicos ainda estão sendo debatidos em muitos estudos. Alguns tópicos estão sendo questionados a este respeito, dentre eles estão: 1) a tempestade de citocinas causadoras de infecção; 2) atividade viral

direta no músculo cardíaco; 3) hipóxia causada pelo quadro pulmonar da COVID-19.

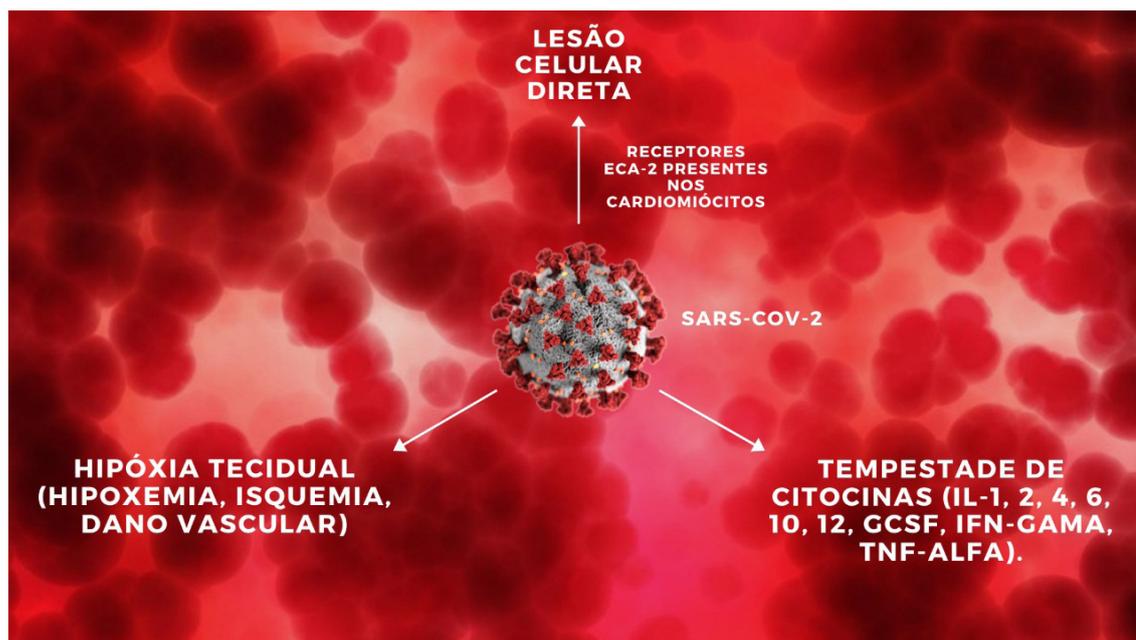


Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos da lesão cardíaca na COVID-19

3.1.1 *Tempestade de citocinas*

A resposta imune parece ter grande influência nas implicações cardiovasculares da COVID-19. Na infecção por SARS-COV-2 tem-se uma hiperativação do sistema imunológico, a chamada “*tempestade de citocinas*”, caracterizada por uma hiper produção de citocinas, dentre elas IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL10, IL-12, GCSF, IFN- γ e TNF- α , sendo a IL-6 a mais importante. Este aumento maciço de citocinas leva a permeabilidade vascular aumentada, dano epitelial alveolar, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) seguido pelo envolvimento de vários sistemas (KUNAL *et al.*, 2020). Esta tempestade de citocinas, por causar dano sistêmico, afeta também o tecido cardíaco.

3.1.2 *Infiltração direta do SARS-CoV-2 no tecido cardíaco*

O SARS-CoV-2 tem um relevante tropismo pelo tecido cardíaco. Relatos de autópsia de pacientes com SARS-CoV-2 mostraram RNA viral no músculo cardíaco em 35% dos casos (TOMASONI *et al.*, 2020).

As complicações cardíacas no quadro da COVID-19 também podem ser supostas pela infiltração do SARS-COV-2 em miócitos, pois como supracitado as células cardíacas também expressam ECA-2. Além disso, a expressão de ECA-2 é maior em corações com alguma cardiopatia, incitando assim, uma explicação para a maior taxa de mortalidade em pacientes com COVID-19 e insuficiência cardíaca (GUZIK, *et al.*, 2020).

Relatos precoces de miocardite fulminante alertaram as comunidades clínicas e

científicas para a possibilidade que a inflamação do miocárdio tem de desempenhar uma importante lesão cardíaca durante a infecção viral. No entanto, o mecanismo ainda não é sabidamente claro, uma vez que os infiltrados agudos linfocitários não foram observados no miocárdio na autópsia de um paciente infectado por SARS-CoV-2 (ZHU *et al.*, 2020).

3.1.3 Hipóxia

Acredita-se que a infecção pelo vírus acarrete hipóxia no tecido cardíaco, seja pela oferta de oxigênio insuficiente nos casos de patologia pulmonar grave ou pela toxicidade do vírus a nível macro ou microvascular. Essa hipótese foi sugerida, uma vez que o ECA-2 é expresso no endotélio, o que pode induzir lesão endotelial, contribuindo para dano vascular, inflamação local, produção de fatores pró-coagulantes predispondo à trombose. Este quadro parece ser semelhante àquele causado pelo vírus influenza, causando limitação ao fluxo sanguíneo coronariano e consequente hipóxia tecidual no coração (ZHU *et al.*, 2020).

Além da inflamação e da disfunção endotelial, foi observado um aumento da incidência de parâmetros anormais na coagulação intravascular de modo disseminado nos pacientes infectados por SARS-CoV-2, contribuindo ainda mais para os riscos de trombose e para eventos isquêmicos que podem causar lesão cardíaca (ZHU *et al.*, 2020).

3.2 Características clínicas

Dentre as complicações cardíacas atribuídas à infecção pelo SARS-CoV-2, tem sido descrito principalmente insuficiência cardíaca e arritmias (DAVIS *et al.*, 2020). Os processos já comentados de lesão direta pelo vírus, processo inflamatório sistêmico exacerbado ou uma combinação destes dois mecanismos parecem ser as principais formas de acometimento cardíaco nesses pacientes. Além disso, DAVIS *et al.* (2020) também levantam a possibilidade de em alguns casos a insuficiência cardíaca poder ser uma descompensação de uma disfunção cardíaca pré-existente, até então subclínica.

Grande parte dos pacientes com COVID-19 que possuem acometimento miocárdico o possuem de forma assintomática. Nesses casos, esse diagnóstico é feito pela elevação de marcadores de lesão do tecido cardíaco, especialmente a troponina ultrasensível (> 28 pg/mL) (ZHENG *et al.*, 2020).

Quando sintomáticos, os pacientes com COVID-19 que possuem dano cardíaco podem possuir diferentes manifestações clínicas, como descrevem Tomasoni *et al.* (2020). Estes pacientes podem apresentar dor torácica, com características semelhantes àquela da isquemia miocárdica, bem como palpitações e cardiomegalia.

Se tem descrito, também, casos de pacientes com alterações atípicas do sistema cardiovascular. Gupta *et al.* (2020) comenta um caso descrito na literatura de paciente com COVID-19 que apresentava dor torácica típica de SCA, com alterações eletrocardiográficas

compatíveis e níveis elevados de troponina, porém na ausência de obstrução arterial coronariana. Miocardite também tem sido descrita na literatura em pacientes com infecção por SARS-CoV-2, embora esses relatos sejam relativamente raros até o momento (TOMASONI *et al.*, 2020).

3.2.1 Arritmias

A associação da COVID-19 com as disfunções de frequência cardíaca foi relatada em diversos trabalhos, dentre eles, Loungani, Rahul S. *et al.*, (2020) reportaram que 17% dos contagiados nas pequenas séries em Wuhan apresentaram perturbações cronotrópicas, sendo as fibrilações atriais as mais comuns. Outro estudo realizado por Kunal *et al.*, (2020) demonstraram uma proporção parecida em acometidos pelo vírus em unidades de terapia intensiva de cuidado. Ademais, Guzik *et al.*, (2020) relataram porcentagens semelhantes de afetados e adiciona que 44% dos pacientes infectados pelo vírus em UTIs possui frequência cardíaca anormal.

É importante destacar que as manifestações incluem, além da fibrilação atrial, bradicardias em geral, fibrilação ventricular, entre outras alterações (GUZIK 2020). Portanto, as arritmias são acometimentos cardíacos frequentes em pacientes com diagnóstico ou suspeita de COVID-19 (KUNAL *et al.*, 2020).

Discute-se várias razões para a predisposição de arritmias em infectados pelo vírus Sars-CoV-2. Destaca-se as reações inflamatórias extensas como um fator de tendência ao acometimento dessas perturbações, já que, em consonância a Davis *et al.*, (2020) essas desempenham papel importante, pois podem prejudicar o circuito elétrico cardíaco ou propiciar arritmias secundárias a miocardite, insuficiência cardíaca e síndrome coronariana aguda. Outros trabalhos também concluem que as infecções virais estão relacionadas com a disfunção metabólica, infarto do miocárdio, inflamação e ativação do sistema nervoso simpático, variáveis que predispõem à arritmia (GUZIK *et al.*, 2020).

Além disso, associações com medicamentos ainda em testes para o tratamento de COVID-19, podem auxiliar nas disfunções elétricas do coração. Um desses é a hidroxicloroquina (HCQ), que apesar de ter potencial de inibir a infecção viral mediada por ECA-2, pode induzir ao prolongamento do intervalo QT, pois bloqueia o canal de potássio hERG / Kv11.1, além de potencializar o risco de TdP, principalmente, em pacientes com síndrome do QT longo congênito (KUNAL *et al.*, 2020).

3.2.2 Insuficiência cardíaca

Segundo Harikrishnan *et al.* (2020), os pacientes com COVID-19 podem ter a insuficiência cardíaca disfarçada pelos sintomas respiratórios da doença, a exemplo da dispneia, da tosse e da fadiga. Além disso, alguns sintomas cardíacos

apresentados como palpitações e dor torácica também podem auxiliar nesse disfarce, tendo em vista que eles não são exclusivos da insuficiência cardíaca. Em relação aos métodos de diagnóstico, o ecocardiograma transtorácico é método de escolha para os pacientes com COVID-19 que estão com suspeita de insuficiência cardíaca (DAVIS et al., 2020). O ecocardiograma consegue indicar sobre como está a função global do VE e sobre a existência de anormalidades no movimento da parede das câmaras cardíacas (HARIKRISHNAN et al., 2020). No que concerne ao tratamento dos pacientes com COVID-19 e insuficiência cardíaca, Loungani et al. (2020) referiram que para os pacientes que já tinham insuficiência cardíaca crônica e essa foi intensificada com a presença do COVID-19, deve ser mantida a terapia dirigida por diretrizes. Na ausência de hipotensão e lesão renal aguda, os medicamentos relacionados com o bloqueio dos receptores de angiotensina e com a inibição da Enzima de Conversão de Angiotensina (ECA) podem ser mantidos. Harikrishnan et al. (2020) relataram também sobre o uso de tais medicamentos para esses pacientes, desde que não existam contra-indicações. Em relação aos pacientes com nova disfunção sistólica e hemodinamicamente estáveis é indicado que se supervisione a hemodinâmica. Para isso, deve ser adotado o uso de diuréticos, quando necessário, e manutenção da terapia dirigida por diretrizes, excluindo o uso dos inibidores da ECA e dos bloqueadores dos receptores de angiotensina, sendo esses medicamentos incluídos no fim da hospitalização quando os pacientes estiverem se recuperando. Ademais, os pacientes devem ser supervisionados de forma rigorosa (LOUNGANI et al., 2020).

3.3 Biomarcadores de lesão miocárdica na COVID-19

O marcador de lesão miocárdica mais utilizado no contexto da COVID-19 tem sido a troponina ultrassensível (*high-sensitivity troponin-I*, hs-cTnI) (GUPTA et al., 2020). Aqueles pacientes com doença mais severa causada pelo SARS-Cov-2 apresentam níveis mais elevados de troponina em comparação àqueles que possuem doença com manifestação menos grave. Além disso, observou-se que pacientes que falecem em decorrência da COVID-19 possuem níveis de troponina mais elevados do que aqueles que conseguem se recuperar da doença. Isso pode indicar que a lesão miocárdica causada pela infecção pelo vírus tenha importante papel em sua morbimortalidade.

Estudos reportaram que pacientes com COVID-19 que necessitam de tratamento em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) apresentam níveis mais elevados de troponina em comparação aqueles pacientes em que o tratamento se dá em nível de enfermaria (ZHENG et al., 2020). Porém, de acordo com Davis et al. (2020), a dosagem da troponina ultrassensível nos pacientes com COVID-19 não deve ser utilizada como parâmetro único para avaliar lesão miocárdica. Isso porque pode haver variações nos níveis desse biomarcador no decorrer da doença sem que haja, no entanto, dano ao tecido cardíaco

dos pacientes. Por isso, a recomendação do *American College of Cardiology* é que a dosagem da troponina só seja feita nos pacientes com a doença se houver sinais ou sintomas indicativos de síndrome coronariana aguda (SCA).

É relatado por Gupta *et al.* (2020) que há também outros marcadores inflamatórios que podem indicar lesão cardíaca causada pelo SARS-CoV-2, especialmente o D-dímero e a interleucina-6. Davis *et al.* (2020) também mencionaram o BNP ou NT-proBNP como marcadores que se elevam quando há comprometimento cardíaco na COVID-19. No entanto, ainda não há evidências suficientes que mostrem associação importante entre a elevação de nenhum desses biomarcadores com morbimortalidade cardiovascular nos pacientes com COVID-19. Portanto, o único biomarcador disponível atualmente que consegue prever de forma independente mortalidade nesta doença, do ponto de vista cardiovascular, é a troponina.

3.4 Efeitos do tratamento da COVID-19 no sistema cardiovascular

Em relação aos efeitos do tratamento da COVID-19 no sistema cardiovascular, Alsaied *et al.* (2020) destacaram que os medicamentos antivirais que estão sendo testados para o tratamento da COVID-19, ritonavir/lopinavir podem ocasionar um alongamento do intervalo QT. Além disso, pode ocorrer uma interação entre anticoagulante com os fármacos ribavirina e ritonavir/lopinavir.

Guzik *et al.* (2020) relataram que os fármacos cloroquina e hidroxicloroquina tem uma notável toxicidade cardíaca. Os autores reportaram um estudo que foi realizado em pacientes que consumiram esses medicamentos por um longo período de tempo, sendo constatado que os distúrbios de condução como o principal efeito adverso presente nesses pacientes. Ademais, esses pacientes apresentavam outras consequências cardíacas, a exemplo da hipertrofia ventricular, insuficiência cardíaca e disfunção valvar.

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

É notável que as intercorrências no sistema cardíaco são frequentes nos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. O reconhecimento desse fato é importante para que os médicos e outros profissionais de saúde, que trabalham diretamente com o contexto pandêmico atual, consigam detectar precocemente sinais, sintomas ou alterações laboratoriais que indiquem lesão cardíaca em pacientes com COVID-19.

Apesar de ser um vírus novo, que rapidamente se propagou pelo mundo e causou uma pandemia, os processos fisiopatológicos implicados na doença causada por ele estão sendo bem elucidados. Isso é importante, visto que esse conhecimento pode levar a comunidade científica a traçar melhores estratégias terapêuticas específicas e eficientes contra o SARS-CoV-2.

Fica evidente, portanto, a necessidade de uma abordagem sistêmica do paciente com COVID-19, buscando alterações extrapulmonares importantes, dentre elas o comprometimento cardíaco nesses pacientes. Logo, faz-se necessário que haja mais pesquisas e trabalhos na área para que o desenvolvimento de tratamentos efetivos em pacientes com disfunções cardíacas decorrentes da COVID-19 sejam enfim estabelecidos.

REFERÊNCIAS

ALSAIED *et al.*; COVID-19 in Pediatric and Congenital Heart Disease. Doi: 10.xxxx/jah3.5249

BEHZAD, S. *et al.*, Extrapulmonary manifestations of COVID-19: radiologic and clinical overview. **Clinical Imaging**, [s.l.], v. 66, p. 35-41, out. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinimag.2020.05.013>.

CUMMINGS, M. J. *et al.*, Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. **The Lancet**, [s.l.], v. 1, n. 1, p. 1-9, maio 2020. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31189-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31189-2).

DAVIS, G. K. *et al.*, SARS-CoV-2 pandemic and the cardiovascular system: what the non-cardiologist needs to know. **Clinical Medicine**, [s.l.], v. 20, n. 3, p. 262-265, 30 abr. 2020. Royal College of Physicians. <http://dx.doi.org/10.7861/clinmed.2020-0158>.

GUAN, W. *et al.*, Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 382, n. 18, p. 1708-1720, 30 abr. 2020. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2002032>

GUPTA, M. D. *et al.*, Coronavirus disease 2019 and the cardiovascular system: impacts and implications. **Indian Heart Journal**, [s.l.], v. 72, n. 1, p. 1-6, jan. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ihj.2020.03.006>.

GUZIK, T. J. *et al.*, COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. **Cardiovascular Research**, [s.l.], v. 2, n. 90, p. 1-22, 30 abr. 2020. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvaa106>.

KUNAL, S. *et al.*, Cardiovascular system and COVID-19: perspectives from a developing country. **Monaldi Archives For Chest Disease**, [s.l.], v. 90, n. 2, p. 1-11, 7 maio 2020. PAGEPress Publications. <http://dx.doi.org/10.4081/monaldi.2020.1305>.

LIBBY, P. The Heart in COVID-19: Primary Target or Secondary Bystander?. **JACC: Basic to Translational Science**, v. 5, n. 5, p. 537-542, 2020.

LIU, P. P. *et al.*, The Science Underlying COVID-19: implications for the cardiovascular system. **Circulation**, [s.l.], v. 141, n. 16, p. 1-31, 15 abr. 2020. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.120.047549>.

HARIKRISHNAN, S. *et al.* Cardiological society of India position statement on COVID-19 and heart failure. **Indian Heart Journal**, [s.l.], v. 1, n. 1, p. 1-18, maio 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ihj.2020.04.012>.

LOUNGANI, R. S. *et al.*, A care pathway for the cardiovascular complications of COVID-19: insights from an institutional response. **American Heart Journal**, [s.l.], v. 225, p. 3-9, jul. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2020.04.024>.

TOMASONI, D. *et al.*, COVID 19 and heart failure: from infection to inflammation and angiotensin ii stimulation. searching for evidence from a new disease. **European Journal Of Heart Failure**, [s.l.], v. 1, n. 1, p. 1-27, 15 maio 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.1871>.

UNA-SUS. **Organização Mundial de Saúde declara pandemia do novo Coronavírus**. 2020. Disponível em: <https://www.unasus.gov.br/noticia/organizacao-mundial-de-saude-declara-pandemia-de-coronavirus> . Acesso em: 04 jun. 2020.

ZHENG, Y. *et al.*, COVID-19 and the cardiovascular system. **Nature Reviews Cardiology**, [s.l.], v. 17, n. 5, p. 259-260, 5 mar. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>.

ZHU, H. *et al.*, Correction to: cardiovascular complications in patients with covid-19. **Current Cardiology Reports**, Stanford, v. 22, n. 5, p. 1-9, maio 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11886-020-01302-4>.

USO DE TERMOGRAFIA POR INFRAVERMELHO NA DETECÇÃO DE FEBRE E TRIAGEM PARA O COVID-19: FUNDAMENTOS, PROCEDIMENTOS E BOAS PRÁTICAS

Data de aceite: 01/08/2020

Data de submissão: 05/06/2020

Gabriela Di Lorenzo Garcia Scherer

<http://lattes.cnpq.br/8565556736838069>

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Escola de Medicina
Porto Alegre - Rio Grande do Sul

Bárbara Adelman de Lima

<http://lattes.cnpq.br/3084687771369500>

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Escola de Medicina
Porto Alegre - Rio Grande do Sul

Carolina Siciliani Aranchipe

<http://lattes.cnpq.br/7457657039674943>

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Escola de Medicina
Porto Alegre - Rio Grande do Sul

Cecília Gatti Wolff

<http://lattes.cnpq.br/2074526055877057>

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Escola de Medicina
Porto Alegre - Rio Grande do Sul

Eduarda Herscovitz Jaeger

<http://lattes.cnpq.br/5022284584492520>

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Escola de Medicina
Porto Alegre - Rio Grande do Sul

Giovana Berger de Oliveira

<http://lattes.cnpq.br/4230671688586635>

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Escola de Medicina
Porto Alegre - Rio Grande do Sul

Miriam Viviane Baron

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Programa de Pós-Graduação em
Medicina e Ciências da Saúde
Porto Alegre - Rio Grande do Sul

<http://lattes.cnpq.br/1104236941308567>

Thomas Miliou

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP),
Extcamp - Escola de Extensão da Unicamp
Campinas - São Paulo

<https://orcid.org/0000-0002-5289-3408>

Bartira Ercília Pinheiro da Costa

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Programa de Pós-Graduação em
Medicina e Ciências da Saúde

Porto Alegre - Rio Grande do Sul

<http://lattes.cnpq.br/3553707735604418>

RESUMO: O COVID-19 surgiu na China, em dezembro de 2019, e se espalhou globalmente. Sua transmissão ocorre principalmente por contato com pessoas infectadas no período de incubação do vírus. De 83% a 98% dos casos confirmados apresentam febre, mas

outros sintomas também incluem tosse seca, fadiga e mialgia. A detecção precoce da febre (37,5°C) é uma possibilidade de impedir a transmissão e disseminação do vírus por pessoas com outros sintomas sugestivos de COVID-19 que, apesar de não se sentirem com febre, podem ser portadoras do vírus latente ou em período de incubação. Um meio de detecção da febre, inclusive antes dela ser manifestada clinicamente, é a termografia por infravermelho. Esta ferramenta pode ser utilizada em postos de atendimento ou hospitais, em pacientes com suspeita de contaminação ou sintomas de COVID-19 que buscam por atendimento especializado, pois trata-se de um método não invasivo e que não exige contato físico do paciente com o profissional que maneja o aparelho. Além disso, com a retomada da economia e reabertura de setores do comércio e demais serviços, a circulação pública de pessoas irá aumentar. Neste sentido, as câmeras termográficas podem ser instaladas em locais públicos para fornecerem uma triagem rápida e eficiente na detecção de indivíduos com febre por COVID-19 e que não apresentam sinais e sintomas aparentes. Os indivíduos detectados com febre poderão ser encaminhados para uma nova triagem e exame diagnóstico para coronavírus por PCR ou *swab* nasal/oral. Desta forma, pode-se evitar a disseminação do vírus, uma vez que a COVID-19 é uma patologia para a qual ainda não existe uma vacina e que apresenta potencial risco à vida.

PALAVRAS-CHAVE: febre, SARS-CoV-2, câmera termográfica, diagnóstico, pandemia, coronavírus.

USE OF INFRARED THERMOGRAPHY IN FEVER AND SCREEN DETECTION FOR COVID-19: FUNDAMENTALS, PROCEDURES AND GOOD PRACTICES

ABSTRACT: COVID-19 emerged in China in December 2019 and has spread globally. Its transmission occurs mainly through contact with infected people during the virus incubation period. 83% to 98% of confirmed cases have fever, but other symptoms also include dry cough, fatigue and myalgia. The early detection of fever (37,5 °C) is a possibility to prevent the transmission and spread of the virus by people with other symptoms suggestive of COVID-19 who, despite not feeling feverish, may carry the latent virus or the virus in its incubation period. One way of detecting fever, even before it is clinically manifested, is infrared thermography. This tool can be used in service stations or hospitals in patients with suspected contamination or symptoms of COVID-19 who seek specialized care, as it is a non-invasive method and does not require physical contact of the patient with the professional handling the device. In addition, with the resumption of the economy and the reopening of sectors of commerce and other services, the public circulation of people will increase. In this sense, thermographic cameras can be installed in public places to provide a quick and efficient screening for detecting individuals with COVID-19 fever who do not show any apparent signs and symptoms. Individuals detected with fever may be referred for further screening and diagnostic examination for coronavirus by PCR or nasal/oral swab. In this way, the spread of the virus can be prevented, since COVID-19 is a pathology for which there is still no vaccine,

and which presents a potential risk to life.

KEYWORDS: fever, SARS-CoV-2, thermographic camera, diagnostic, pandemic, coronavirus.

1 | INTRODUÇÃO

O COVID-19, também conhecido como SARS-CoV-2, surgiu em Wuhan, China em dezembro de 2019 e se espalhou globalmente, atingindo 114 países, 1,8 milhões de casos e 192 mil mortes até março de 2020 [1]. A pandemia possivelmente se iniciou como uma pneumonia viral reportada em 27 pacientes pela *Wuhan Municipal Health Commission* (WMHC), sendo que a maioria desses pacientes possuía histórico de exposição a animais silvestres do mercado de frutos do mar de Wuhan, onde cobras, morcegos e outros animais são vendidos [2].

Porém, outros coronavírus filogeneticamente próximos ao COVID-19 foram detectados em pangolins, potenciais hospedeiros intermediários do SARS-CoV-2, na província de Guangdong e na região Guangxi Zhuang, China. Esse estudo filogenético trouxe a hipótese de que o surgimento do COVID-19 não teria ocorrido apenas no mercado de frutos do mar de Wuhan, mas em locais similares do Sudeste Asiático, em que ocorre a venda de diferentes espécies de animais encarcerados no mesmo ambiente [3].

Com as descobertas feitas até o momento, estima-se que o período de incubação do vírus varie entre 1-14 dias e tenha média de 5-6 dias, que uma pessoa contaminada transmita o vírus para 1 ou 2 pessoas, que a idade média dos casos confirmados seja de 50 anos e que predominem casos do sexo feminino. A taxa de mortalidade é altamente variável, sendo em Hubei, China de 8-15% em adultos, aumentando naqueles com comorbidades e com desenvolvimento de sintomas respiratórios severos. Fora de Hubei, a taxa de mortalidade é de 1-2% [4].

No dia 13/04/2020, às 18h50min - horário de Brasília -, o *site* da Universidade John Hopkins atualizou 1.911.407 casos e 118.854 mortes, tendo mais casos nos Estados Unidos e mais mortes na Itália. Percebe-se que, apesar de ter uma baixa taxa de mortalidade em comparação a SARS e MERS, o COVID-19 já causou mais mortes que essas duas doenças juntas [5]. Isso pode estar associado à maior taxa de transmissão do COVID-19, sugerindo um potencial de pandemia maior que a SARS e MERS [4].

A transmissão da SARS-CoV-2 ocorre principalmente entre familiares, incluindo parentes que entraram em contato com pessoas infectadas no período de incubação. Além disso, a transmissão entre profissionais da área da saúde é muito significativa, sendo de 3-8% [6]. A febre, por ser o sintoma mais comum do COVID-19 [4], deve ser detectada precocemente em pacientes infectados, consistindo em uma possibilidade de impedir a transmissão e a disseminação do vírus por pessoas com outros sintomas sugestivos de COVID-19 – que ainda não apresentem febre sistêmica –, portadores do vírus latente ou

em período de incubação.

Quando ocorre infecção por SARS-CoV-2, receptores tipo *Toll* da superfície celular [7] e receptores citoplasmáticos de DNA e RNA (RIG-I, MDA5 e cGAS) percebem o processo infeccioso e recrutam interferons e outras proteínas para ativarem a transcrição de NF- κ B e de citocinas pró-inflamatórias. As citocinas cumprem uma função importante na imunidade e na imunopatologia durante a infecção viral, constituindo a primeira linha de defesa do organismo contra o COVID-19 [8], sendo responsáveis pela elevação da temperatura corporal [6].

As citocinas são necessárias para a eliminação do vírus, mas sua produção em excesso (tempestade de citocinas) pode induzir uma resposta desregulada. O número de citocinas pode ser aumentado com a elevação da velocidade de replicação viral e com o acúmulo de monócitos, macrófagos e neutrófilos do hospedeiro [7]. As citocinas pró-inflamatórias mais encontradas no plasma de pacientes com COVID-19 são IL-6, IL-10, TNF alfa, IL-2, IL-10, IP-10, MCP-1, MIP-1 α , IL-1, IL-4, IL-7, IL-12, IL-13, IL-17, GCSF, IFN- γ [6]. Também foi encontrada uma baixa expressão de citocinas antivirais IFN- $\alpha\beta$, um moderado aumento de TNF e IL-6 e um aumento significativo de citocinas inflamatórias como CCL3, CCL5, CCL2 e CXCL10 no plasma de casos confirmados [7].

Em relação aos achados clínicos e laboratoriais dos casos confirmados, 83%-98% apresentam febre, 76%-82% apresentam tosse seca e 11%-44% apresentam fadiga e mialgia [9] [10] [11]. Além disso, dor de cabeça, dor de garganta, dor abdominal, diarreia, linfopenia, tempo de protrombina prolongado e níveis elevados de lactato-desidrogenase já foram observados em pacientes portadores do vírus [4]. Segundo estudo realizado em 30 hospitais da China, incluindo um total de 1099 pacientes confirmados com COVID-19 até 31 de janeiro de 2020, o sintoma mais comum dos pacientes era a febre (com 43,8% apresentando febre na admissão e 88,7%, durante a hospitalização), a tosse estava presente em 67,8% dos pacientes [12]. A febre se apresenta como um dos sintomas mais comuns do COVID-19 [13]. Portanto, deve ser incentivada a busca por formas de aceleração de triagem de pacientes com suspeita de COVID-19, mas que ainda não apresentem a manifestação clínica da febre, com o vírus em latência ou em período de incubação.

No final de fevereiro de 2020, quando os primeiros casos de COVID-19 foram registrados no Brasil, a força tarefa da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) do aeroporto de Guarulhos usou um questionário e um aplicativo em voos seletivos - oriundos de destinos considerados de alto risco -, solicitando aos passageiros que se identificassem caso tivessem sinais de gripe. A medida não foi suficiente para evitar a entrada da epidemia no Brasil. Fiar-se na percepção própria da existência de febre não é confiável, conforme mostrou uma pesquisa que analisou 2.873 pessoas na chegada ao pronto atendimento em hospitais. Destes, 25% dos pacientes febris não relataram febre, o que sugere um verdadeiro desconhecimento da febre entre algumas pessoas.

Apenas 0,1% daqueles que relataram ter febre foram realmente febris. Além disso, em situações de risco, pessoas doentes podem ter menos probabilidade de relatar sintomas por medo de consequências adversas, como atrasos nas viagens, isolamento involuntário ou quarentena. Em locais de trânsito, como aeroportos e locais de trabalho, a termografia poderia fornecer um meio objetivo para detecção de febre em massa como parte de uma estratégia de triagem de saúde pública, uma vez que a termografia teve maior precisão do que autorrelatos de febre [14].

Assim, um meio de detecção da febre, inclusive antes dela ser manifestada clinicamente, é a termografia por infravermelho. Esse método possibilita um diagnóstico rápido, eficaz, fácil, sem contato físico e não invasivo, que mede a radiação infravermelha de ondas eletromagnéticas emitida por objetos e a converte em temperatura, podendo detectar elevações da temperatura corporal - que podem indicar febre associada ou não a infecções subjacentes [15].

O princípio de funcionamento de uma câmera térmica por infravermelho tem como base a lei de Stefan-Boltzmann - relação do poder de emissão com temperatura - [16] e a perda de calor do corpo humano por meio de irradiação para manter a homeostase corporal [17]. A câmera de infravermelho detecta radiações de diferentes fontes: irradiação do objeto, radiação refletida do objeto, irradiação do ar e irradiação de outros objetos entre a câmera e o objeto de interesse [16]. Essas radiações de energia infravermelha são focadas em um detector que as converte em sinais eletrônicos para que ocorra o processamento de imagem [16], fornecendo um mapa visual colorido com escalas de temperatura da pele em tempo real [17].

A câmera de infravermelho de microbolômetro com 30 Hz possui uma alta sensibilidade que permite detectar diferenças de temperatura a partir de 0,07 °C, funções integradas que medem a temperatura mais alta em uma área de interesse específica e configurações para detectar de maneira automática o ponto que possui a temperatura mais alta, emitindo alarmes sonoros quando um determinado limiar de temperatura for excedido [17]. O aparelho detecta nanopartículas magnéticas com hipertermia e monitora o dano induzido no campo adjacente [18].

Sua imagem térmica permite o desenvolvimento de uma fisiologia comparativa de fenômenos, que incluem termogênese, ajustes de fluxo sanguíneo periférico, resfriamento evaporativo e fisiologia respiratória [19]. Sendo assim, a termografia por infravermelho se torna muito importante para a detecção precoce de câncer, detecção e tratamentos de hipertermia [18], detecção de reações alérgicas, uso na angiologia, reumatologia e cirurgias plásticas [20], avaliação do metabolismo cerebral durante neurocirurgias [21] e tratamentos terapêuticos [22].

Um ponto importante a definir é o ponto de corte da temperatura a ser estabelecido como febre para o encaminhamento do indivíduo para uma triagem adicional do COVID-19. Apesar de não existir um consenso internacional, a temperatura normal do

corpo é considerada 37°C (98,6°F). No entanto, uma grande variação é observada. Entre indivíduos normais, a temperatura média diária pode apresentar variações de 0,25°C a 0,5°C. Para propósitos clínicos práticos, um paciente é considerado febril se a temperatura oral exceder 37,5°C (99,5°F) ou se a temperatura retal exceder 38°C. Na triagem pandêmica, uma temperatura limite é “definida” para distinguir indivíduos normais de indivíduos febris. Pesquisadores do assunto apoiam uma temperatura limiar interna do canto medial do olho para detecção febril estabelecida em 37,5°C. Esta recomendação é inferior aos 38°C usados anteriormente para o surto de SARS na China [23] [24].

O grau de assimetria térmica entre lados opostos do corpo (ΔT) é muito pequeno, mas as diferenças entre as regiões do corpo são significativas [25]. A temperatura retal normal é tipicamente 0,27°C a 0,38°C (0,5 °F a 0,7 °F) maior que a temperatura oral. A temperatura axilar é cerca de 0,55 °C (1,0 °F) menor que a temperatura oral [26]. Sabendo que a temperatura geral da pele de um indivíduo varia entre regiões e não é equivalente à sua temperatura central, surge a dúvida sobre qual seria a região correta e mais confiável para a realização da medição da temperatura central do corpo humano. Em estudo publicado em 2019, comparando 206 participantes de ambos os sexos, foram comparados três métodos de medir a temperatura: axilar, timpânica e facial pela termografia. A base da comparação foi avaliar as diferenças de temperatura bilateral, uma vez que os humanos são simétricos termicamente. Com base nos achados desta pesquisa, apesar de todos os métodos terem sido capazes de estimar a temperatura central do corpo, sugere-se o uso de imagens de termografia no canto medial do olho, uma vez que é um procedimento rápido, confiável e reproduzível para triagem em massa [27].

Naturalmente, surge a dúvida: “porque a face humana é melhor?”. Isso é devido a uma descoberta por meio de imagem térmica que permitiu detectar a irradiação no canto medial dos olhos, local onde o ducto lacrimal chega à superfície, sendo conhecido como Brain Temperature Tunnel (BTT) [28]. O BTT é um “túnel” entre a pele livre de gordura (termicamente condutora) na ponte do nariz e o seio cavernoso em torno do centro termorregulatório hipotalâmico (através da veia oftálmica superior) [17]. Ao contrário das temperaturas registradas na pele da testa, o BTT é uma medida da temperatura intracranial [29]. Por isso, o BTT fornece uma medida precisa da temperatura central, que não é influenciada por mudanças na temperatura ambiental, ao contrário da pele de outras áreas do corpo - como a testa -, que reflete o resfriamento e o aquecimento do ambiente [30].

A termografia oferece um excelente meio para determinar qualitativamente a temperatura do BTT, mas há muitas dificuldades em obter uma medição absoluta, como: exigir um ambiente controlado, limitar a interferência do infravermelho, posicionamento e inicialização da câmera térmica, falta de treinamento dos operadores, presença de artefatos (como máscaras, óculos, chapéus, cachecóis), presença de uma referência de temperatura, diferentes formatos de arquivos pelos fabricantes e total desconhecimento

dos padrões existentes nos locais de triagem. Tudo isso pode ser tratado, mas exige tempo, conscientização e treinamento [27]. Desde a pandemia da SARS em 2003, quando se iniciou o emprego da técnica no rastreamento de pessoas, cientistas e entidades de metrologia elaboraram diretrizes de padronização para garantir o melhor desempenho para esta finalidade. As primeiras diretrizes (ISO IEC 80601-2-59:2008 e IEC 80601-2-59, 2017) estabeleceram normas mínimas para o uso das câmeras, como: apresentar o mínimo de 240x320 pixels, uso do BTT, valores de temperatura e outras boas práticas de uso - como a necessidade de remoção de máscaras que cubram todo o rosto, óculos, bonés e outros artefatos no momento da detecção da radiação pela câmera. [31].

Na perspectiva atual, a câmera termográfica pode ser utilizada para medir a temperatura corporal dos pacientes com sintomas suspeitos de COVID-19, mas que ainda não manifestam a febre clinicamente, otimizando a triagem desses indivíduos. Dessa forma, pacientes com temperatura corporal elevada ($37,5^{\circ}\text{C}$), associada a outros sintomas característicos do COVID-19, devem ser encaminhados para atendimento médico antes de receberem o resultado dos testes convencionais. Isso permitiria que os profissionais atendessem com mais qualidade os casos suspeitos e evitaria uma superlotação das emergências de hospitais e postos de saúde. Ademais, a câmera termográfica apresenta os benefícios de ser um recurso preciso e seguro para a concretização de diagnósticos, um método não invasivo e que não exige contato físico do paciente com o profissional que maneja o aparelho, nem com a própria máquina [20]. Esses fatos mostram a segurança de utilização do dispositivo durante o período de pandemia do COVID-19 e sua eficácia para a detecção precoce da febre - que pode auxiliar a impedir a transmissão e a disseminação do vírus de pessoas assintomáticas, portadoras do vírus de forma latente ou em período de incubação.

Contudo, em artigo da Associação Europeia de Termologia (EAT), os cientistas afirmam que é evidente que as diretrizes da ISO estão sendo ignoradas em muitos casos. Os requisitos mínimos recomendam que os sujeitos sejam rastreados individualmente, de frente para a câmera térmica e com o rosto desobstruído por máscaras, óculos ou chapéus. Erroneamente, equipamentos de imagens térmicas estão sendo empregados para rastrear grande número de pessoas no mesmo campo de visão, rostos estão sendo obscurecidos por máscaras e não está havendo tentativa em isolar o canto interno do olho na medição. Não é necessário comentar que a utilidade da termografia na detecção de pessoas febris nestas condições precárias é limitada [32].

2 | SUGESTÃO DE PROCEDIMENTO E BOAS PRÁTICAS

Todos os pacientes que procurarem atenção especializada em postos de atendimento ou hospitais com suspeita de contaminação ou sintomas de COVID-19 terão, inicialmente, a temperatura corporal avaliada com uma câmera termográfica. Este procedimento já é

adotado em hospitais de referência, como o Hospital Israelita Albert Einstein, em São Paulo, e o Hospital das Forças Armadas, em Brasília.

Considerando que a febre é um dos sintomas do COVID-19, poderá ser utilizada uma câmera termográfica para detectá-la. O dispositivo fica acoplado a um tripé móvel ou estrutura similar, a uma distância segura de 1 a 2 metros entre o paciente e o operador – profissional da saúde - para a captura da imagem do rosto (Figura A). A análise de detecção térmica mede a temperatura na região dos cantos internos dos olhos, o BTT (Figura B). A imagem capturada pode também incluir uma fotografia da pessoa para a sua identificação. Caso a câmera acuse uma temperatura elevada ($37,5^{\circ}\text{C}$) (Figura B), o paciente deverá ser encaminhado para avaliação por um agente de saúde e uma coleta de *swab* nasal/oral ou de exame de sangue para o teste PCR e diagnóstico de COVID-19.



Figura A - Demonstração das etapas de triagem térmica com câmera de infravermelho. 1 - Os indivíduos são monitorados remotamente ao passar nos pontos de verificação de triagem montados em um aeroporto, fronteira ou no saguão de entrada de uma corporação, hospital ou escola. 2 - O operador da câmera infravermelha olha para um monitor, que usa alarmes visíveis e/ou sonoros quando um indivíduo exibe uma temperatura corporal incomum, a partir de $37,5^{\circ}\text{C}$. 3 - Os indivíduos com temperaturas corporais mais elevadas que a normal são enviados para uma fila separada para posterior rastreamento por um profissional de saúde ou designado.

Fonte: imagens cedidas pela Poliscan Brasil tecnologias médicas <https://www.poliscanbrasil.com.br>

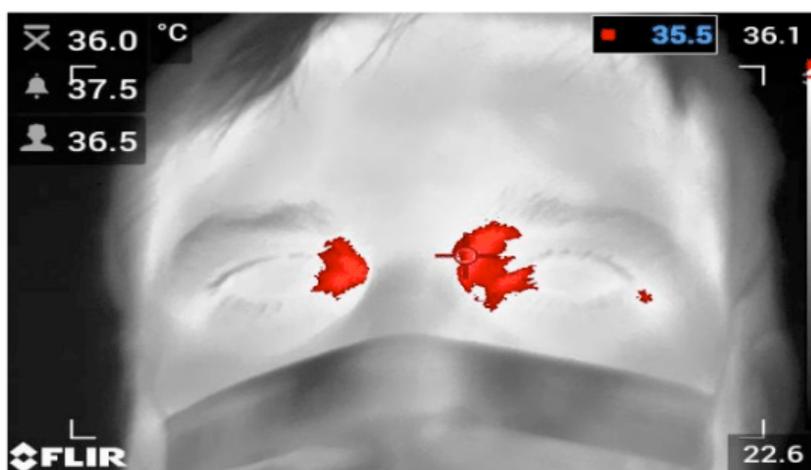


Figura B - Imagem após captura da temperatura facial por termografia. Na paleta usada para a febre, temperaturas podem aparecer em cor vermelha acima de um limite. No caso, o limite foi de $35,5^{\circ}\text{C}$. Assim, ficam em destaque os pontos alvos (área vermelha) de medição da temperatura do BTT.

Fonte: imagens cedidas pela Poliscan Brasil tecnologias médicas <https://www.poliscanbrasil.com.br>



Figura C - À esquerda: captura termográfica de um paciente com febre. À direita: paciente sem febre. Ambas imagens com alarme sonoro configurado em 37,5° C. Os pacientes tiveram a temperatura medida e confirmada por termômetro digital.

Fonte: imagens cedidas pela Poliscan Brasil tecnologias médicas <https://www.poliscanbrasil.com.br>

Com a retomada da economia e reabertura de setores do comércio e demais serviços, a circulação pública de pessoas irá aumentar nos estabelecimentos, principalmente em aeroportos, shoppings, portos marítimos, prédios comerciais e outras áreas de grande circulação. Estas câmeras podem ser instaladas nestes locais e monitoradas por um operador ou equipe de saúde. As câmeras termográficas podem fornecer uma triagem rápida e eficiente na detecção de indivíduos com febre por COVID-19 que não apresentem sinais e sintomas aparentes e que estiverem circulando nestes ambientes públicos. As câmeras realizam uma leitura da temperatura do rosto em segundos, produzindo imagens quase em tempo real, realizando a triagem rápida de um grande número de pessoas.

Além disso, muitas câmeras termográficas oferecem funções integradas, como alarmes visuais e sonoros que podem ser configurados para disparar quando um determinado limite de temperatura for excedido. Desta forma, o operador pode encaminhar o indivíduo que exceder a temperatura limite para uma nova triagem com outras ferramentas de avaliação e consulta, tais como: medida da temperatura corporal com termômetro de mercúrio, oximetria, exame diagnóstico para coronavírus por PCR (reação em cadeia da polimerase) ou teste diagnóstico que detecte o material genético do vírus (RNA) em amostras respiratórias (*swab* nasal/oral).

3 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

A termografia infravermelha é um método rápido e sem contato, seguro para o operador da câmera e para as pessoas que estão passando pela triagem. O dispositivo também pode trazer benefícios para o paciente assintomático detectado com febre, pois este pode confirmar o diagnóstico por meio de exame clínico, e, se positivado, seguir os protocolos orientados pela equipe de saúde. Desta forma, pode se evitar o contágio para

familiares, colegas de trabalho e demais indivíduos, uma vez que a COVID-19 é uma patologia para a qual ainda não existe uma vacina e que apresenta potencial risco à vida.

AGRADECIMENTOS

Este estudo foi financiado em parte pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código Financeiro 001. Agradecemos também o apoio da Poliscan Brasil Medical Technologies.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses em relação a este artigo.

REFERÊNCIAS

- (1) NAÇÕES UNIDAS BRASIL. **Organização Mundial da Saúde classifica novo coronavírus como pandemia**. Março, 2020. Disponível em <https://nacoesunidas.org/organizacao-mundial-da-saude-classifica-novo-coronavirus-como-pandemia>.
- (2) CHENG, Zhangkai J et al. **Novel coronavirus: where we are and what we know**. *Infection*, v. 48, p.155–163. Fevereiro, 2020. Disponível em <https://link.springer.com/article/10.1007/s15010-020-01401-y>. <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01401-y>
- (3) ZHANG, Xiaodong et al. **Epidemiology of Covid-19**. *The New England Journal of Medicine*, v. 382, p. 1869-1870. Março, 2020. Disponível em <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2005157>. doi: 10.1056/NEJMc2005157
- (4) DEL RIO, Carlos et al. **COVID-19 - New Insights on a Rapidly Changing Epidemic**. *JAMA*, v. 323, n. 14, p. 1339–1340. Fevereiro, 2020. Disponível em <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762510>. doi: 10.1001/jama.2020.3072
- (5) MAHASE, Elisabeth. **Coronavirus: covid-19 has killed more people than SARS and MERS combined, despite lower case fatality rate**. *BMJ*, v. 368, p. 641. Fevereiro, 2020. Disponível em <https://www.bmj.com/content/368/bmj.m641>. <https://doi.org/10.1136/bmj.m641>
- (6) GUO, Yan-Rong et al. **The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status**. *Military Medical Research*, v. 7, n. 11. Março, 2020. Disponível em <https://mmrjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40779-020-00240-0#citeas>. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>
- (7) CHANNAPPANAVAR, Rudragouda et al. **Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology**. *Seminars in Immunopathology*, v. 39, n. 5, p. 529–539. Maio, 2017. Disponível em <https://link.springer.com/article/10.1007/s00281-017-0629-x>. doi:10.1007/s00281-017-0629-x
- (8) QIN, Chuan et al. **Dysregulation of immune response in patients with Coronavirus 19 (COVID-19) in Wuhan, China**. *Clinical Infectious Diseases*, ciaa248. Março, 2020. Disponível em <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa248/5803306>. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>

- (9) HUANG, Chaolin et al. **Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China.** *The Lancet*, v. 395, p. 497-506. Janeiro, 2020. Disponível em [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30183-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30183-5/fulltext) [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- (10) WANG, Weier et al. **Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China.** *Journal of Medical Virology*. Janeiro, 2020. Disponível em <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.25689>
<https://doi.org/10.1002/jmv.25689>
- (11) CHEN, Nanshan et al. **Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.** *The Lancet*, v. 395, p. 507-513. Fevereiro, 2020. Disponível em [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30211-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30211-7/fulltext)
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- (12) GUAN, Wei-jie et al. **Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China.** *The New England Journal of Medicine*, v. 382, p. 1708-1720. Abril, 2020. Disponível em <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2002032> DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
- (13) MENNI, Cristina et al. **Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19.** *Nature Medicine*. Maio, 2020. Disponível em <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0916-2> <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0916-2>
- (14) NGUYEN, An V. et al. **Comparison of 3 infrared thermal detection systems and self-report for mass fever screening.** *Emerging Infectious Diseases*, v. 16, n.11, p. 1710-1717. Novembro, 2010. Disponível em https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/16/11/10-0703_article <https://dx.doi.org/10.3201/eid1611.100703>
- (15) FIELDS, Howard L. **Pain Syndromes in Neurology.** A volume in Butterworths International Medical Reviews. 1990. <https://doi.org/10.1016/C2013-0-03977-1>
- (16) CHAN, Lung-Sang et al. **Screening for Fever by Remote-sensing Infrared Thermographic Camera.** *Journal of Travel Medicine*, v. 11, n. 5, p. 273–279. Março, 2006. Disponível em <https://academic.oup.com/jtm/article/11/5/273/1802116>. <https://doi.org/10.2310/7060.2004.19102>
- (17) POLISCAN SOLUÇÕES EM TERMOGRAFIA, FLIR. **Uso de termografia infravermelha para o controle epidemiológico em pontos estratégicos.** Março, 2020. Disponível em <https://www.yumpu.com/pt/document/read/63163003/termografia-infravermelha-para-controle-epidemiologico-poliscan-brasil>.
- (18) RODRIGUES, Harley F. et al. **Real-time infrared thermography detection of magnetic nanoparticle hyperthermia in a murine model under a non-uniform field configuration.** *International Journal of Hyperthermia*, v. 29, n. 8, p. 752-767. Outubro, 2013. Disponível em <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/02656736.2013.839056>. <https://doi.org/10.3109/02656736.2013.839056>
- (19) TATTERSALL, Glenn J. **Infrared thermography: A non-invasive window into thermal physiology.** *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*, v. 202, p. 78-98. Dezembro, 2016. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1095643316300435?via%3Dihub>. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2016.02.022>
- (20) MIKULSKA, Danuta. **[Contemporary applications of infrared imaging in medical diagnostics].** *Annales Academiae Medicae Stetinensis*, v. 52, n.1, p. 35-40. 2006. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17131845/>. PMID:17131845
- (21) DE FONT-RÉAULX, Enrique et al. **Thermography mapping patterns in temporal lobe epilepsy surgery.** *Surgical Neurology International*, v. 11, n. 30. Fevereiro, 2020. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7110298/>. doi:10.25259/SNI_549_2019
- (22) YANG, W.J. et al. **Literature survey on biomedical applications of thermography.** *Bio-medical Materials and Engineering*, v 2, n. 1, p. 7-18. 1992. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1458204/>. PMID:1458204

- (23) PASCOE, David et al. **International standards for pandemic screening using infrared thermography.** Proceedings volume 7626, Medical Imaging 2010: Biomedical Applications in Molecular, Structural and Functional Imaging. Março, 2010. Disponível em <https://www.spiedigitallibrary.org/conference-proceedings-of-spie/7626/1/International-standards-for-pandemic-screening-using-infrared-thermography/10.1117/12.843836>. short <https://doi.org/10.1117/12.843836>
- (24) Singapore: Standardisation Dept., SPRING Singapore. **Technical Reference for Thermal Images for Human Temperature Screening, Part 1: Requirements and test methods.** Standards Productivity and Innovation Board Singapore. 2004.
- (25) UEMATSU, Sumio et al. **Quantification of thermal asymmetry. Part 1: Normal values and reproducibility.** Journal of Neurosurgery. Outubro, 1988. Disponível em <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/69/4/article-p552.xml> <https://doi.org/10.3171/jns.1988.69.4.0552>
- (26) WALKER, H. Kenneth et al. **Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations.** 3rd ed. Boston: Butterworths; 1990. PMID: 21250045
- (27) VARDASCA, Ricardo et al. **Bilateral assessment of body core temperature through axillar, tympanic and inner canthi thermometers in a young population.** Physiological Measurement, v. 40, n. 9. Setembro, 2019. Disponível em <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1361-6579/ab2af6> doi:10.1088/1361-6579/ab2af6
- (28) HADDADIN, A.S. et al. **Noninvasive Assessment of Intracranial Temperature Via the Medial Canthal-Brain Temperature Tunnel.** Anesthesiology, v. 103. Outubro, 2005. Disponível em <http://www.asaabstracts.com/strands/asaabstracts/abstract.htm?year=2005&index=4&absnum=1662>
- (29) SILVERMAN, David G. et al. **Monitoring Temperature of the Brain Thermal Tunnel: Is It Influenced by Facial Temperature?** Anesthesiology. Outubro, 2016. Disponível em <http://www.asaabstracts.com/strands/asaabstracts/abstract.htm?year=2016&index=8&absnum=4528>
- (30) ABREU, Marc M. et al. **Consistency of Brain Temperature Tunnel Measurements in Different Environmental Temperature.** Anesthesiology. Outubro, 2010. Disponível em <http://www.asaabstracts.com/strands/asaabstracts/abstract.htm?year=2010&index=8&absnum=1991>
- (31) **IEC 80601-2-59:2017 Medical electrical equipment - Part 2-59: Particular requirements for the basic safety and essential performance of screening thermographs for human febrile temperature screening.** Disponível em www.iso.org/standard/69346.html.
- (32) HOWELL, Kevin J. et al. **Infrared thermography for mass fever screening: repeating the mistakes of the past?** Thermology International, v. 30, n. 1, p. 5-6. Fevereiro, 2020. Disponível em https://www.researchgate.net/publication/340435412_Infrared_thermography_for_mass_fever_screening_repeating_the_mistakes_of_the_past

USO DE AZITROMICINA EM ASSOCIAÇÃO COM HIDROXICLOROQUINA NO DESFECHO DO PACIENTE COM COVID-19: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Data de aceite: 01/08/2020

Data de Submissão: 07/07/2020

Dante Oliveira de Assis

Unifacisa

Campina Grande – Paraíba

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1627623589704367>

Ana Beatriz Godinho Resende

Universidade Nove de Julho

Osasco – São Paulo

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4119385940340986>

Clarissa Macedo Cavalcante Castro

Fundação Assis Gurgacz

Cascavel - Paraná

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/6028592535547443>

Laíse Carvalho Pereira Buriti

Unifacisa

Campina Grande – Paraíba

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9676047125831638>

Larissa Carvalho Pereira Buriti

Unifacisa

Campina Grande – Paraíba

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8087460938181830>

Laryssa Maria Martins Morais

Unifacisa

Campina Grande – Paraíba

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1746721903007126>

Letícia Moreira Fernandes

Unifacisa

Campina Grande – Paraíba

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8629526155997538>

Lucas Ravy Pereira Gomes de Souza

Unifacisa

Campina Grande – Paraíba

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7329953615479048>

Matheus Rodrigues de Souza

Unifacisa

Campina Grande – Paraíba

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8500444288358872>

Renata Esteves Frota

Unifacisa

Campina Grande – Paraíba

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0445427094401329>

Rômulo José de Gouveia Filho

Unifacisa

Campina Grande – Paraíba

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/6652900352631978>

RESUMO: Introdução: A família viral dos coronavírus apresentou nova variante em 2019 (2019-nCoV). Sintomas frequentes são febre, cansaço e tosse seca. É um grave problema de saúde pública, devido à sua alta taxa de transmissibilidade e considerável taxa de mortalidade. Estudo clínico não randomizado na França demonstrou efeito sinérgico com

combinação de hidroxicloroquina (HCQ) e azitromicina (AZ) no tratamento de pacientes. Usando a combinação de HCQ/AZ, no estudo de coorte com 80 pacientes, um paciente faleceu. No estudo caso-controle realizado com 1061 pacientes mostrou repercussão positiva, visto que 10 pacientes faleceram. **Objetivo:** Realizar uma revisão integrativa da literatura acerca dos benefícios do uso de azitromicina no desfecho do curso da doença de pacientes infectados com COVID-19. **Métodos:** Uso de literatura integrativa a fim de responder a pergunta norteadora: Quais os benefícios do uso de Azitromicina no curso da COVID-19? Bases de dados do PubMed foram observados nos descritores específicos do Mesh Database para responder o questionamento. A partir desses descritores, foi realizada a seguinte combinação utilizando os operadores booleanos: COVID-19 AND Azithromycin. Pesquisa sobre a associação de HCQ e AZ, devido à inexistência de estudos acerca do uso isolado de AZ e presença de artigos apenas do uso da azitromicina associado à hidroxicloroquina com os critérios de inclusão e exclusão. **Principais resultados:** Benefício da associação dos medicamentos: tratamento com HCQ está associado à redução da carga viral em pacientes com COVID-19, efeito é reforçado pela azitromicina. Rápida queda da carga viral na nasofaringe (7º dia 83% negativos, 8º dia 93%). O tempo médio de permanência na unidade de doenças infecciosas foi de 5 dias. **Conclusão:** É importante justificar o uso de HCQ em conjunto com AZ embasado em estudos de boa qualidade metodológica, que demonstrem benefícios clínicos, como supressão de desfechos negativos e redução de mortalidade.

PALAVRAS-CHAVE: Azitromicina, Infecções por Corona vírus.

USE OF AZITHROMYCIN IN ASSOCIATION WITH HYDROXYCHLOROCCHIN IN THE OUTCOME OF PATIENTS WITH COVID-19: AN INTEGRATIVE REVIEW

ABSTRACT: Introduction: The viral family of coronavirus showed new variation in 2019 (2019-nCoV). Frequent symptoms are fever, fatigue and dry cough. It's a serious public health problem, due to its high transmissibility rate and considerable mortality rate. Non randomized clinical trial French-made has demonstrated synergistic effect with a combination of hydroxychloroquine (HCQ) and azithromycin (AZ) in treating patients. Using the combination of HCQ/AZ, in the cohort study with 80 patients, one patient died. In the case-control study performed with 1061 patients, a positive repercussion was shown, since 10 patients died. **Objective:** Conduct an integrative literature review on the benefits of azithromycin use in the outcome of the course of disease of patients infected with COVID-19. **Methods:** Use of integrative literature in order to answer the guiding question: What are the benefits of using Azithromycin in the course of COVID-19? PubMed databases were observed in the Mesh Database specific descriptors to answer the question. From these descriptors, the following combination was performed using Boolean operators: COVID-19 AND Azithromycin. Research on the association of HCQ and AZ, due to the lack of studies on the isolated use of AZ and the presence of articles only on the use of azithromycin associated with hydroxychloroquine

using the inclusion and exclusion criteria. Rapid viral load drop in the nasopharynx (negative 83% on day 7, negative 93% on day 8). The average length of stay in the infectious diseases unit was 5 days. **Main results:** Benefit of the drug association: HCQ treatment is associated with reduced viral load in patients with COVID-19, this effect is reinforced by azithromycin. **Conclusion:** It is important to justify the use of HCQ in conjunction with AZ based on good methodological quality studies, which demonstrate clinical benefits, such as suppression of negative outcomes and reduction of mortality.

KEYWORDS: Azithromycin, Coronavirus Infections.

1 | INTRODUÇÃO

Os coronavírus representam uma família viral conhecida desde meados de 1960. No final de dezembro de 2019, foi descoberta uma nova variante do vírus, denominada 2019-nCoV após as notificações de casos de pneumonia sem causa conhecida em Wuhan na China. A partir de Março de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII). De forma geral, os sintomas mais frequentes são febre, cansaço e tosse seca. Por configurar-se como doença de fácil transmissão, o tratamento deve ser imediato. Nesse contexto, a azitromicina constitui-se como alternativa terapêutica aos pacientes.

Um estudo clínico não randomizado realizado na França com 36 pacientes revelou um efeito sinérgico da combinação de hidroxicloroquina (HCQ) e azitromicina (AZ) no tratamento de pacientes acometidos pela COVID-19. Nesse cenário, 20 pacientes foram tratados com HCQ, dentre os quais 6 receberam AZ por cinco dias e foram curados virologicamente ao final do tratamento. Este efeito sinérgico é a justificativa para usar a combinação HCQ e AZ. Ainda sobre a AZ, esta demonstrou ser ativa *in vitro* contra os vírus Zika e Ebola e para prevenir infecções graves do trato respiratório quando administrada a pacientes com infecção viral. Recentemente, demonstrou também atividade contra o SARS-CoV-2 (GAUTRET et al., 2020a).

Foram analisados também dois outros estudos realizados na França, sendo um do tipo coorte e outro caso-controle. O estudo de coorte, realizado com 80 pacientes, demonstrou um desfecho positivo no tratamento da COVID-19 por meio da administração combinada de HCQ e AZ, uma vez que 1 paciente faleceu (GAUTRET et al., 2020b). No entanto, o estudo caso-controle realizado com 1061 pacientes admitidos por COVID-19 mostrou uma repercussão positiva, utilizando a mesma terapia medicamentosa citada anteriormente em pacientes livres de complicações (MILLION et al., 2020). Vale ressaltar que a taxa de mortalidade foi considerada baixa, tendo em vista que um total de 10 pacientes foram a óbito perante a amostra inicial.

Considerando que a COVID-19 é um grave problema de saúde pública devido à sua alta taxa de transmissibilidade e considerável taxa de mortalidade, sobretudo quando

trata-se dos pacientes incluídos nos grupos de risco - idosos, gestantes, portadores de doença crônica e imunossuprimidos - destaca-se a importância deste estudo para auxiliar no planejamento em saúde. É imprescindível que mais estudos sobre essa combinação sejam feitos, visto que essa associação pode atuar como uma terapia antiviral contra a SARS-CoV-2 e prevenir superinfecções bacterianas (GAUTRET et al., 2020a).

Estudos prévios sobre a situação de saúde a respeito dos pacientes acometidos pela SARS-CoV-2 e seus principais condicionantes permitirão comparações com avaliações futuras, além de ampliar o entendimento da magnitude dos riscos de morbidade e mortalidade nesses grupos. Diante do contexto, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão integrativa da literatura acerca dos benefícios do uso de azitromicina no desfecho do curso da doença de pacientes infectados com COVID-19.

2 | MÉTODOS

Foi realizado uma revisão da literatura do tipo integrativa a fim de responder a seguinte pergunta de pesquisa: Quais os benefícios do uso de Azitromicina no curso da COVID-19? Para realizar essa revisão foram selecionadas da pergunta de pesquisa as palavras-chaves COVID-19 e Azitromicina, e, utilizando as bases de dados do PubMed foram observados nos descritores específicos do Mesh Database. A partir desses descritores foi realizada a seguinte combinação utilizando os operadores booleanos: COVID-19 AND *Azithromycin*.

A busca foi realizada no dia 19 de maio de 2020 por 2 pesquisadores, sendo preciso ampliar o tema de pesquisa para o benefício do uso da associação de azitromicina e hidroxicloroquina no curso da COVID-19, dado a inexistência de estudos acerca do uso isolado de azitromicina e presença de artigos apenas acerca do uso da azitromicina associado a hidroxicloroquina de acordo com os critérios de inclusão e exclusão.

Dessarte, foi utilizado como critérios de inclusão os artigos correspondentes ao tema com disponibilidade do texto completo, publicados em língua inglesa, estudos primários ou secundários com abordagem quantitativa ou qualitativa e o uso de AZ isolada ou em associação no paciente. Como critérios de exclusão, foi excluído estudos dentro da categoria de: cartas de recomendação, revisões narrativas, artigos de opinião e relatos de casos; estudos que fogem ao tema da pergunta de pesquisa; estudos com resultados referentes unicamente ao uso de hidroxicloroquina no desfecho do paciente; estudos duplicados. Segue fluxograma da estratégia de busca, a partir dos critérios definidos:

Título: fluxograma prisma revelando a estratégia de seleção dos estudos da revisão integrativa sobre o Uso de azitromicina em associação com hidroxicloroquina no desfecho do paciente com covid-19: uma revisão integrativa. Campina grande, PB, 2020

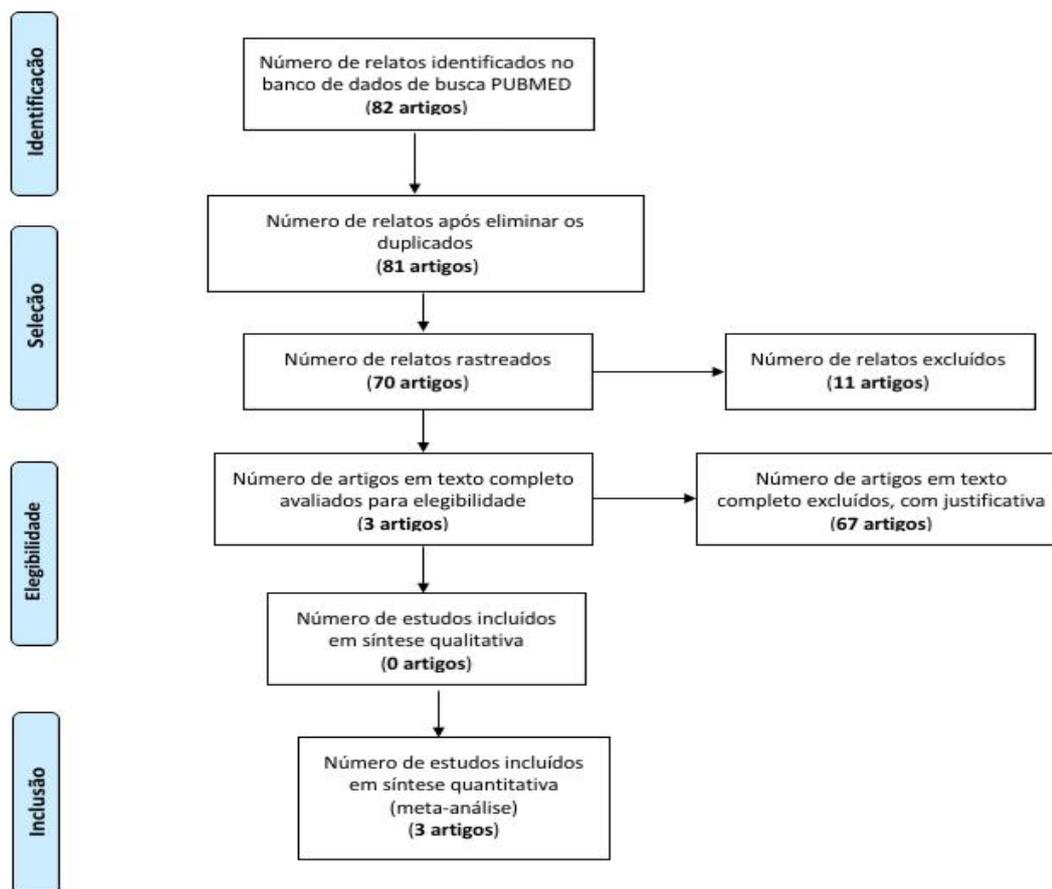


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção de artigos para análise com base nos critérios de elegibilidade.

3 | RESULTADOS

Com base nos critérios de inclusão foram escolhidos 3 artigos referentes ao tratamento de pacientes infectados pela COVID-19 a nível hospitalar, pesquisados na base de dados Pubmed. Dos estudos da presente revisão, todos utilizaram desenho metodológico quantitativo e, devido ser um tema em desenvolvimento, houve dificuldade em estabelecer o tipo de estudo e seu delineamento, visto que vários descreveram de um modo genérico sem muitas informações que permitisse classificá-los. Ademais, foi identificado que em 2 deles haveria um desfecho positivo na associação de HCQ e AZ. No entanto, o outro trabalho mostrou ausência de benefício diante desse contexto.

Os resultados obtidos são visualizados na Tabela 1 e 2 que se seguem, na qual são identificados, respectivamente: título, autores, ano de publicação, idioma, periódico, país, instituição, desenho do estudo, amostra, objetivo, desfecho e benefício da associação de medicamentos.

Variáveis	Descrição dos estudos		
Título dos artigos	Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial	Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study	Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France
Autores	Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanengo V, Vieira VE, Dupont HT, Honoré S, Colson P, Chabrière E, La Scola B, Rolain JM, Brouqui P, Raoult D.	Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Sevestre J, Mailhe M, Doudier B, Aubry C, Amrane S, Seng P, Hocquart M, Eldin C, Finance J, Vieira VE, Tissot-Dupont HT, Honoré S, Stein A, Million M, Colson P, La Scola B, Veit V, Jacquier A, Deharo JC, Drancourt M, Fournier PE, Rolain JM, Brouqui P, Raoult D.	Million M, Lagier JC, Gautret P, Colson P, Fournier PE, Amrane S, Hocquart M, Mailhe M, Esteves-Vieira V, Doudier B, Aubry C, Correard F, Giraud-Gatineau A, Roussel Y, Berenger C, Cassir N, Seng P, Zandotti C, Dhiver C, Ravaux I, Tomei C, Eldin C, Tissot-Dupont H, Honoré S, Stein A, Jacquier A, Deharo JC, Chabrière E, Levasseur A, Fenollar F, Rolain JM, Obadia Y, Brouqui P, Drancourt M, La Scola B, Parola P, Raoult D.
Ano de publicação	2020	2020	2020
Idioma	Língua Inglesa	Língua Inglesa	Língua Inglesa
Periódico	International Journal of Antimicrobial Agents	Travel Medicine and Infectious Disease	Elsevier Science Direct
País	França	França	França
Instituição	Instituto Hospital Universitário de Infecção de Méditerranée	Instituto Hospital Universitário de Infecção de Méditerranée	Instituto Hospital Universitário de Infecção de Méditerranée
Desenho do estudo	Ensaio Clínico Não Randomizado	Estudo observacional não controlado (coorte)	Estudo retrospectivo
Amostra	36 pacientes (dos quais apenas 6 tiveram associação da azitromicina ao tratamento)	80 pacientes com RNA de SARS-Cov-2 documentado por PCR de uma amostra faríngea	1061 pacientes testados positivos para SARS-COV2

Tabela 1: autores, títulos dos artigos e ano de publicação, idioma, periódico, país, instituição onde foi realizado, desenho do estudo e amostra. Campina Grande, 2020.

Variáveis	Descrição dos estudos		
Título	Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial	Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study	Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France
Objetivo	Avaliar o efeito da hidroxicloroquina em pacientes infectados com SARS-CoV-2 após aprovação do Ministério da Saúde francês	Avaliar o efeito clínico e microbiológico da combinação de hidroxicloroquina e azitromicina em pacientes com COVID-19 com pelo menos seis dias de tratamento.	Observar o desfecho dos pacientes com COVID-19 tratados precocemente por meio da administração de Hidroxicloroquina e Azitromicina
Desfechos	20 pacientes evoluíram para a cura. Não houve óbito.	79 pacientes evoluíram para a cura. 1 paciente veio a óbito.	1047 pacientes evoluíram para cura. 10 pacientes foram a óbito.
Benefício da associação dos medicamentos	SIM > o tratamento com hidroxicloroquina está significativamente associado à redução / desaparecimento da carga viral em pacientes com COVID-19 e seu efeito é reforçado pela azitromicina.	SIM > Observou-se rápida queda da carga viral na nasofaringe (83% negativos no 7º dia e 93% no 8º dia) e as culturas de amostras respiratórias dos pacientes foram negativas em 97,5% dos pacientes no dia 5. O tempo médio de permanência na unidade de doenças infecciosas foi de 5 dias.	SIM > A administração da combinação hidroxicloroquina + azitromicina antes da ocorrência de complicações com COVID-19 é segura e associada a uma taxa de mortalidade muito baixa nos pacientes.

Tabela 02: Título, Objetivo, desfechos e benefício da associação dos medicamentos. Campina Grande, 2020.

4 | DISCUSSÃO

O ponto mais relevante dos estudos é visualizar os riscos e benefícios do tratamento por meio da associação entre HCQ e AZ em pacientes portadores da COVID-19, com o intuito de avaliar se essa estratégia terapêutica é eficaz para evitar a piora da evolução da doença. Dessa forma, foi observado que pacientes em uso apenas de HCQ e que, no oitavo dia de infecção, foram submetidos à associação com AZ obtiveram cura no nono dia após o contágio (GAUTRET et al., 2020a).

Outro ponto importante a ser ressaltado nesta terapêutica é quanto a alta taxa de transmissão do vírus, devendo esta ser vista como uma prioridade. Com isso, foi

evidenciado que houve redução da positividade de culturas e de amostras respiratórias de pacientes em tratamento com HCQ e AZ em que se observou queda da carga viral nasofaríngea testada pelo PCR, com 83% de negativo no dia 7 e 93% no dia 8 (GAUTRET et al., 2020b).

Contudo, é válido ressaltar que os estudos analisados apresentaram vieses importantes quanto à população e à amostra, uma vez que não foi possível selecioná-la de forma aleatória. Além disso, outra limitação observada é a pouca quantidade de estudos disponíveis na literatura. Com isso, é necessário que os riscos e benefícios sejam ponderados em cada situação visto que são estudos que pretendem realizar intervenção em saúde.

5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por fim, frente ao atual cenário, a justificativa para uso HCQ em conjunto com AZ para casos de COVID-19 não deve ser baseada em estudos com baixo nível de evidência e sujeito a muitos vieses. Sendo assim, é importante que as recomendações sejam embasadas em estudos de boa qualidade metodológica, e que demonstrem benefícios clínicos, tais como: supressão de desfechos negativos e redução de mortalidade, de forma a reduzir as incertezas dos resultados e com o intuito de servir de guia para decisões mais asseguradas na prática em saúde.

REFERÊNCIAS

1. GAUTRET, P. et al. **Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial.** *International Journal of Antimicrobial Agents*, p. 105949, 2020a. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102549/pdf/main.pdf>>. Acesso em: 19 de maio de 2020.
2. GAUTRET, P. et al. **Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study.** *Travel Medicine and Infectious Disease*, v. 34, p. 101663, 2020b. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7151271/pdf/main.pdf>>. Acesso em: 19 de maio de 2020.
3. MILLION, M. et al. **Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France.** *Travel Medicine and Infectious Disease*, v. 35, p. 101738, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7199729/pdf/main.pdf>>. Acesso em: 19 de maio de 2020.

ESTUDO DO USO DE HIDROXOCLOOROQUINA NO TRATAMENTO DE DOENÇA INFECCIOSA POR CORONAVÍRUS

Data de aceite: 01/08/2020

Data de submissão: 19/05/2020

Nathalia Pedrina Costa

Universidade Paulista – Curso de Farmácia
São José dos Campos – São Paulo
<http://lattes.cnpq.br/0525377847366939>

Paula Mendes da Silva

Universidade Paulista – Curso de Farmácia
São José dos Campos – São Paulo
<http://lattes.cnpq.br/5097199619975869>

Viviane Gadret Bório Conceição

Universidade Paulista – Curso de Farmácia
São José dos Campos – São Paulo
<http://lattes.cnpq.br/6958446288431622>

RESUMO: Introdução: O coronavírus em 2019 afrontou a saúde global por não existir uma vacina contra este vírus, e disponibilizar uma estratégia farmacológica para combatê-lo foi e é um grande desafio. Porém houve drogas candidatas que poderiam inibir a infecção e replicação do vírus, os candidatos potenciais a medicamentos inclui lopinavir/ ritonavir, cloroquina e tratamento com remdesivir. O coronavírus é o agente etiológico da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) em 2002, e o coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) em

2012, marcaram a terceira introdução de uma epidemia altamente patogênica e em larga escala do coronavírus na população humana mundial no século XXI. Objetivo: O objetivo dessa revisão foi analisar a literatura científica publicada sobre a infecção por SARS-CoV-2, referente às características do COVID-19, bem como seu curso, gravidade e opções de tratamento focando no uso nos fármacos hidroxiclороquina e cloroquina, no tratamento de infecções pelo COVID 19 Metodologia: Foram levantados achados científicos atuais sobre a doença, sua forma de infecção, sintomas, e sobretudo, sobre as formas de tratamento. Foi dada atenção especial aos fármacos Cloroquina e Hidroxiclороquina com vistas a polemica gerada em torno da eficácia ou não contra a patologia Covid-19. Para realizar a seleção das referências utilizadas nesta revisão de literatura, foi consultado o banco de dados de renome internacional Pubmed e Scielo, sites de referência como o Ministério da saúde, Academia de Ciências Farmacêuticas do Brasil (ACFB) e Anvisa. Resultados: Foram analisados os resultados da intervenção farmacológicos com o fosfato de cloroquina e Hidroxiclороquina e outros possíveis medicamento utilizados em associações para o tratamento de doença infecciosa por coronavírus. Conclusão: Os dados

obtidos na revisão bibliográfica permitem concluir que a cloroquina e a Hidroxicloroquina são eficazes no tratamento de infecção causada por SARS CoV-2 em pessoas com a patologia de forma grave, sendo não indicada para profilaxia devido aos seus efeitos colaterais.

PALAVRAS-CHAVE: Coronavírus, SARS-CoV-2, COVID-19, cloroquina, hidroxicloroquina.

HYDROXOCOLOROCHINE USE IN THE TREATMENT OF CORONAVIRUS INFECCIOUS DISEASE

ABSTRACT: Introduction: The coronavirus in 2019 faced global health because there is no vaccine against this virus, and making a pharmacological strategy available to fight it was and is a great challenge. However, there were candidate drugs that could inhibit infection and virus replication, potential drug candidates include lopinavir / ritonavir, chloroquine and remdesivir treatment. The coronavirus is the etiological agent of severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV) in 2002, and the coronavirus of the Middle East respiratory syndrome (MERS-CoV) in 2012 marked the third introduction of a highly pathogenic and large-scale epidemic of the coronavirus in the human population worldwide in the 21st century. Objective: The aim of this review was to analyze the published scientific literature on SARS-CoV-2 infection, referring to the characteristics of COVID-19, as well as its course, severity and treatment options focusing on the use of hydroxychloroquine and chloroquine drugs in the treatment of COVID infections 19 Methodology: Current scientific findings were raised about the disease, its form of infection, symptoms, and above all, about the forms of treatment. Special attention was paid to the drugs Chloroquine and Hydroxychloroquine with a view to the controversy generated around the effectiveness or not against Covid-19 pathology. To select the references used in this literature review, the internationally renowned database Pubmed and Scielo, reference sites such as the Ministry of Health, Academy of Pharmaceutical Sciences of Brazil (ACFB) and Anvisa, were consulted. Results: The results of pharmacological intervention with chloroquine phosphate and hydroxychloroquine and other possible drugs used in combinations for the treatment of infectious disease by coronavirus were analyzed. Conclusion: The data obtained from the bibliographic review allow us to conclude that chloroquine and Hydroxychloroquine are effective in the treatment of infection caused by SARS CoV-2 in people with the pathology in a severe way, being not indicated for prophylaxis due to their side effects.

KEYWORDS: Coronavirus, SARS-CoV-2, COVID-19, chloroquine, hydroxychloroquine.

1 | INTRODUÇÃO

O coronavírus em 2019 afrontou a saúde global por não existir uma vacina contra este vírus, e disponibilizar uma estratégia farmacológica para combatê-lo foi e é um grande desafio. Porém houve drogas candidatas que poderiam inibir a infecção e replicação do vírus (MCKEE, 2020). Os candidatos potenciais a medicamentos inclui lopinavir/ ritonavir, cloroquina (LAI, 2020). E tratamento com remdesivir (WIT, 2020).

O coronavírus é o agente etiológico da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) em 2002, e o coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) em 2012, marcaram a terceira introdução de uma epidemia altamente patogênica e em larga escala do coronavírus na população humana mundial no século XXI (GUO, 2020).

Em dezembro de 2019, uma nova infecção por SARS-CoV-2 surgiu em Wuhan na China, onde mais de 80 mil pessoas foram infectadas, indicando que o vírus é altamente contagioso (QI, 2020). Em seguida no dia 30 de janeiro de 2020, a organização mundial da saúde (OMS) declarou o surto de coronavírus como a sexta emergência de saúde pública de interesse internacional, após H1N1 (2009), poliomielite (2014), Ebola na África Ocidental (2014), Zika (2016) e Ebola na República Democrática do Congo (2019) (LAI, 2020).

O princípio do surto foi em um mercado de frutos do mar e animais vivos e, até o momento o reservatório animal é desconhecido, em fevereiro de 2020, de acordo com as melhores práticas da OMS para nomear novas doenças infecciosas humanas, a doença causada pelo novo coronavírus recebeu a denominação COVID-19, em referência ao tipo de vírus e ao ano de início da epidemia: *Coronavirus disease - 2019* (CRODA, 2020).

Em 11 de março de 2020, devido a rápida disseminação pelos continentes, a OMS declarou a Covid-19 como sendo uma pandemia. Onde o surto representou uma ameaça à saúde pública mundial (CHATTU, 2020).

No mundo, até o dia 06 de abril de 2020, foram confirmados 1.210.956 casos de COVID-19 e 67.594 óbitos, com taxa de letalidade de 5,6%. No Brasil, até o dia 06 de abril de 2020, foram confirmados 12.056 casos de COVID-19 e 553 óbitos, com taxa de letalidade de 4,6%, em seguida no dia 08 de maio de 2020, foram confirmados 145.328 casos por COVID-19 no Brasil. Deste total, 9.897 (6,8%) foram a óbito, 76.134 (52,4%) estão em acompanhamento e 59.297 (40,8%) já se recuperaram da doença. (MINISTERIO DA SAUDE ^a, 2020).

Todas as idades são suscetíveis, a infecção que é transmitida através de grandes gotículas geradas durante a tosse e espirros por pacientes sintomáticos, mas também pode ocorrer em pessoas assintomáticas e antes do início dos sintomas, onde a maiores cargas virais na cavidade nasal em comparação com a garganta, sem diferença na carga viral entre pessoas sintomáticas e assintomáticas (SINGHAL, 2020).

O manejo dos casos suspeitos e confirmados de coronavírus depende do reconhecimento prévio de sinais, considerando os atributos gerais da infecção, manifestações clínicas e possíveis complicações, e com o objetivo de orientar a conduta terapêutica adequada a cada caso, foram criados pelo Ministério da Saúde o “Protocolo de Manejo Clínico para o novo coronavírus”. Como toda normatização, está sujeito a ajustes decorrentes do seu uso prático e das mudanças do cenário epidemiológico do coronavírus (MINISTERIO DA SAUDE ^b, 2020).

O objetivo dessa revisão foi analisar a literatura científica publicada sobre a infecção

por SARS-CoV-2, referente às características do COVID-19, bem como seu curso, gravidade e opções de tratamento focando no uso fármacos hidroxicloroquina e Cloroquina no tratamento de infecções pelo COVID 19.

2 | DESENVOLVIMENTO

2.1 Manifestações clínica

O quadro clínico do coronavírus é semelhante ao de outros vírus respiratórios, como febre, tosse seca, fadiga e, nos casos mais graves, dispneia, sangramento pulmonar, linfopenia grave e insuficiência renal (STRABELLI, 2020).

O sinal clínico inicial da doença relacionada à SARS-CoV-2, que permitiu a detecção de casos, foi a pneumonia, relatos mais recentes também descrevem sintomas gastrointestinais e infecções assintomáticas, pessoas com idade maior de 60 anos correm maior risco do que crianças com menor probabilidade de serem infectadas (VELAVAN, 2020). O período médio de incubação da SARS-CoV-2 é estimado em 3 a 7 dias (variação de 2 a 14 dias), indicando um longo período de transmissão (LI H., 2020).

Alguns casos mostraram que a presença de fatores e comorbidades como diabetes, hipertensão e doença coronariana estão relacionadas ao maior risco de morte por SARS-CoV-2 (MINISTÉRIO DA SAÚDE ^c, 2020).

2.2 Etiologia e patogênese SARS-COV 2

O coronavírus é identificado pelos picos em forma de coroa em sua superfície e pertencem à família Coronaviridae da ordem Nidovirale (YANG, 2020). Seu subgênero *sarbecovirus*, subfamília *Orthocoronavirinae*, são divididos em quatro gêneros, incluindo α - / β - / γ - / δ -CoVs (GUO, 2020). Sabe-se que os gêneros α e β infectam mamíferos, enquanto que os δ e γ infectam as aves (LI, H, 2020). Os quatro tipos de coronavírus endêmicos existentes em todo mundo que são relacionados à doença humana (HCoV 229E, NL63, OC43 e HKU1) resultavam em infecções do trato respiratório superior (Ge, 2020).

O coronavírus infectam grandemente os vertebrados, incluindo seres humanos, pássaros, morcegos, cobras, ratos e outros animais selvagens, o coronavírus é envelopado com um RNA de cadeia simples, não segmentado, de sentido positivo e com um tamanho variando de 26.000 a 37.000 bases sendo o maior genoma conhecido entre os vírus RNA (YANG, 2020).

A entrada do SARS-CoV-2 nas células é realizada por fusão direta da membrana entre o vírus e a membrana plasmática (LI, X, 2020). Após a fusão da membrana, o RNA do genoma viral é liberado no citoplasma e o RNA não revestido traduz duas poliproteínas, pp1a e pp1ab, que codificam proteínas não estruturais e formam o complexo de replicação-

transcrição na vesícula de membrana (GUO, 2020). O genoma viral começa a se replicar as glicoproteínas de envelope recém-formadas são inseridas na membrana do retículo endoplasmático ou Golgi, e o nucleocapsídeo são formados pela combinação de RNA genômico e proteína nucleocapsídica. Em seguida, as partículas virais germinam no compartimento intermediário do retículo endoplasmático-Golgi. Por fim, as vesículas que contêm as partículas do vírus se fundem com a membrana plasmática para liberar o vírus (Li X., 2020).

A imagem a seguir mostra partículas ampliadas de SARS-Cov -2, por meio de técnica de microscopia eletrônica, no exato momento em que o novo coronavírus infecta as células.

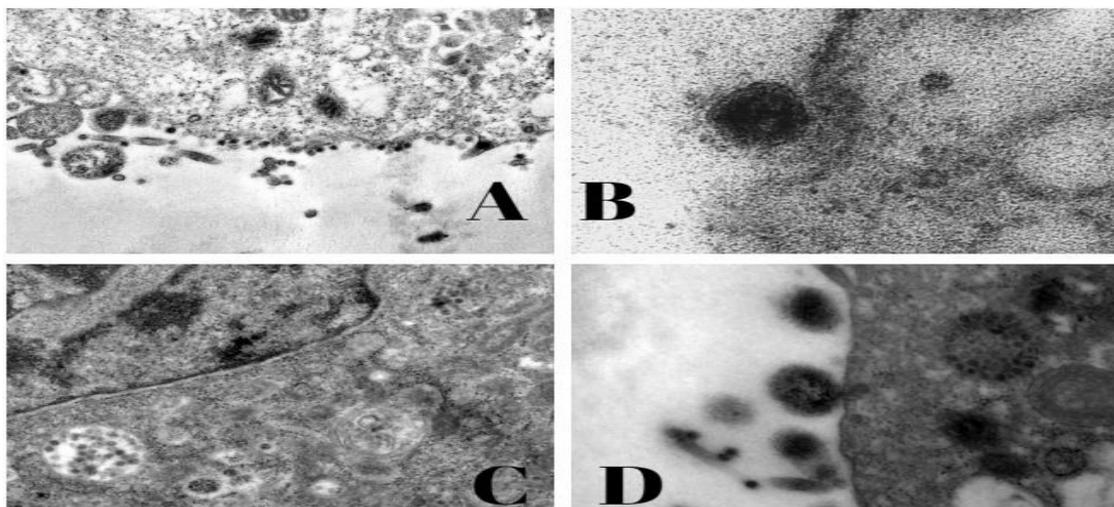


Figura 2 – Processo em que o coronavírus invade as células hospedeiras

Fonte: Fiocruz, 2020.

A) Várias partículas virais de Sars-cov-2 (pontos escuros) aderidas a membranas da células. **B)** Patógeno iniciando o processo de infecção **C)** Após a infecção e a replicação viral, nota-se várias partículas virais no interior da célula **D)** Partículas infectadas deixando o interior da célula em direção a outra saudável dando continuação ao ciclo de infecção.

2.3 Protocolos de tratamentos para covid-19

É importante ter um tratamento eficaz, e conter a pandemia do COVID-19 no mundo (ZHAI, 2020). As instituições e organizações na China publicaram diretrizes para o diagnóstico e tratamento de novas pneumonias por coronavírus, nenhuma das quais propôs um fármaco específicos para o COVID-19. Conforme o protocolo de tratamento mais recente (versão piloto 6) emitido pela Comissão Nacional de Saúde da China, a terapia antiviral pode ser testada com lopinavir /ritonavir, cloroquina (KANG, 2020).

No Brasil, considerando iniciativas de pesquisa com o uso da cloroquina e a disponibilidade deste medicamento no âmbito do Sistema Único de Saúde, foi publicada

a NOTA INFORMATIVA Nº 6/2020-DAF/SCTIE/MS, o uso do medicamento, em casos confirmados e a critério médico, como terapia adjuvante no tratamento de formas graves, em pacientes hospitalizados. Os antibióticos possuem certa frequência nos regimes terapêuticos testados em pacientes com COVID-19, como exemplos a azitromicina (MINISTÉRIO DA SAÚDE ^d, 2020).

A azitromicina é um antibiótico macrólideo de segunda geração usado em doença pulmonar obstrutiva crônica, suas propriedades imunomoduladoras e anti-inflamatórias reduzem mediadores pró-inflamatórios em macrófagos alveolares e células epiteliais das vias aéreas, pode diminuir a virulência bacteriana (CONGEN, 2018).

A eficácia da hidroxicloroquina foi melhorada por combinação com azitromicina, por ser um antibiótico com propriedades antivirais contra outros vírus de RNA, como o vírus Zika (GENDROT, 2020). Portanto, sugere-se que os pacientes com COVID-19 sejam tratados com hidroxicloroquina e azitromicina para curar sua infecção (GAUTRET, 2020). Onde a infecção por SARS-CoV-2 inicia-se quando o vírus se liga aos receptores da enzima conversora de angiotensina 2 que é expressada nas células epiteliais dos alvéolos, traqueia, brônquios do trato respiratório (EL-AZIZ, 2020).

2.4 hidroxicloroquina e cloroquina no tratamento de covid-19

A cloroquina é de interesse significativo como uma opção terapêutica potencial para o manejo do coronavírus (MCCREARY, 2020). A cloroquina é um fármaco antimalárico, validou ser eficaz in vitro contra o novo coronavírus (SARS-CoV-2) em células Vero E6 (linhagem de células usada em culturas celulares) a hidroxicloroquina, usada em doenças autoimunes, como artrite reumatoide e lúpus, também demonstrou ação antiviral in vitro contra SARS-CoV-2 (GENDROT, 2020).

A cloroquina foi desenvolvida em 1939 e, por meio de um grupo hidroxila adicional, seu análogo, hidroxicloroquina foi desenvolvido logo após e é utilizado desde os anos de 1960 (YUSUF, 2017). A cloroquina inibe a ação da polimerase da hemoglobina nos trofozoítos da malária, impedindo a conversão da hemoglobina em hemazoina e difunde-se passivamente através das membranas celulares e nos lisossomos, onde fica protonada, e não pode sair. Aumentando o pH endossômico e impedindo a glicosilação da enzima Conversora da Angiotensina 2, o receptor que o SARS-CoV-2 tem como alvo para a entrada celular (ACFB, 2020). A hidroxicloroquina compartilha o mesmo mecanismo de ação que a cloroquina (YÃO, 2020).

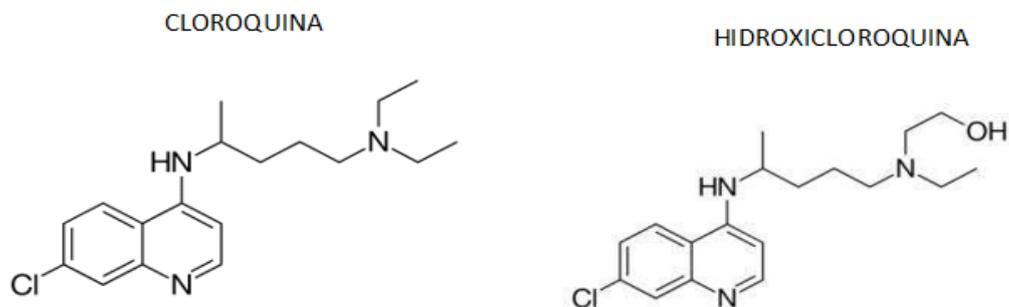


Figura 3- Estruturas moleculares das moléculas análogas: Cloroquina e Hidroxicloroquina

Fonte: PubChem, 2020.

A Dose oral de cloroquina é absorvida entre 67% a 100% e o pico de concentração sanguínea é atingido em 30 minutos, a eliminação ocorre pela urina. A dose letal de cloroquina para um adulto é 30 a 50 mg/kg e doses de cloroquina acima de 5 g administradas por via parenteral geralmente são fatais. A biodisponibilidade da hidroxicloroquina é de 67% a 74%. Após dose oral, atinge pico plasmático em cerca de 3 horas a excreção renal é de 40 a 50% (ACFB, 2020).

De acordo com o protocolo de manejo clínico do coronavírus, publicado pelo ministério da saúde em 2020, pacientes hospitalizados com formas graves da COVID-19 utilizam a cloroquina em 3 comprimidos de 150 mg 2x/dia no primeiro dia (900 mg de dose de ataque), seguidos de 3 comprimidos de 150 mg 1x/dia no segundo, terceiro, quarto e quinto dias (450 mg/dia) para pacientes abaixo de 60 Kg, fazer ajuste de 7,5 mg/Kg peso ou hidroxicloroquina 1 comprimido de 400 mg 2x/dia no primeiro dia (800 mg de dose de ataque) e em situação clínica, recomenda-se o comprimido de 400 mg 1x/dia no segundo, terceiro, quarto e quinto dias (400 mg/dia).

3 | METODOLOGIA

Foram levantados achados científicos atuais sobre a doença, sua forma de infecção, sintomas, e, sobretudo, sobre as formas de tratamento. Foi dada atenção especial aos fármacos Cloroquina e Hidroxicloroquina com vistas a polemica gerada em torno da eficácia ou não contra a patologia Covid-19. Para realizar a seleção das referências utilizadas nesta revisão de literatura, foi consultado o banco de dados de renome internacional Pubmed e Scielo, sites de referência como o Ministério da saúde, ACFB e bulário eletrônico.

4 | RESULTADOS

Autor /ano	Fármaco	Resultados
(EI-AZIZ, 2020)	Cloroquina e Hidroxicloroquina	São recomendadas para o tratamento de pacientes com COVID-19 hospitalizados.
(BASSETI, 2020)	Cloroquina	Ajuda a neutralizar respostas pró-inflamatória exagerada que contribui para o dano aos órgãos dos pacientes infectados com SARS-CoV-2 a hidroxicloroquina deve ser preferida à cloroquina devido ao seu perfil menos tóxico.
(GAUTRET, 2020)	Hidroxicloroquina + azitromicina	A combinação dos fármacos sugeriu um efeito sinérgico para prevenir infecções graves do trato respiratório quando administrada a pacientes com infecção viral.
(GENDROT, 2020)	Cloroquina	Verificou-se que a hidroxicloroquina é mais potente que o fosfato de cloroquina.
(GUO, 2020)	Cloroquina + Remdesivir	Comprovou que uma combinação dos fármacos inibe efetivamente o SARS-CoV-2 emergido in vitro.
(KANG, 2020)	Cloroquina	Tem um forte efeito antiviral nas células infectadas com SARS-CoV-2, mas pode aumentar os efeitos de outros medicamentos antivirais.
(LAI, 2020)	Cloroquina + Remdesivir	Estudos revelaram que os fármacos eram altamente eficazes no controle de covid-19 in vitro.
(LI H., 2020)	Cloroquina	Tem sido relatada como um potencial como antiviral de amplo espectro, onde descobriram que suprime efetivamente o novo coronavírus recentemente emergido (SARS-CoV-2) in vitro.
(MCCREARY, 2020)	Cloroquina e hidroxicloroquina	A cloroquina apresentou uma potência 5 vezes aumentada em comparação com a da hidroxicloroquina.
(PERRICONE, 2020)	Cloroquina e hidroxicloroquina	O mecanismo de ação das duas moléculas é equivalentes e o hidroxicloroquina parece ser menos tóxico.
(YÃO, 2020)	Cloroquina e hidroxicloroquina	Estudos in vitro demonstraram bons resultados onde a hidroxicloroquina é mais potente que a cloroquina.
(YUSUF, 2017)	Hidroxicloroquina	O fármaco é excretado nos rins, portanto o comprometimento renal aumenta a concentração circulante do medicamento e o risco de toxicidade.

(VELAVAN, 2020)	Cloroquina	Estudo in vitro indicam que ao aumentar o pH endossômico necessário para a fusão de células-vírus, a cloroquina tem o potencial de bloquear a infecção viral.
(ZHAI, 2020)	Hidroxicloroquina e cloroquina	A Hidroxicloroquina mostrou-se mais potente que a Cloroquina.

Quadro 1: Resultados da eficácia dos tratamentos avaliados

Fonte: Próprio autor, 2020.

5 | DISCUSSÃO

Para Li H. *et al.* (2020), a cloroquina é um fármaco barato e segura, usada há mais de 70 anos e, portanto, é potencialmente aplicável clinicamente contra o COVID-19. De acordo com Zhai *et al.* (2020), o benefício da terapia com cloroquina depende da idade do paciente e da apresentação clínica ou estágio da doença. Para McCreary *et al.* (2020), o benefício potencial da terapia pode superar o risco em relação a menor eventos adversos em terapia de curta duração (LI H., 2020; ZHAI, 2020; MCCREARY, 2020).

Gendrot *et al.* (2020), relatou que em vinte e três ensaios clínicos realizados na China, para investigar a eficácia e segurança da cloroquina e hidroxicloroquina no tratamento de COVID-19, a cloroquina demonstrou eficácia acentuada com poucas reações adversas graves, em mais de 100 pacientes, diminuindo a permanência hospitalar e melhorando a evolução clínica. Porém Geleris *et al.* (2020), em sua análise envolvendo pacientes que foram hospitalizados com Covid-19, o uso de hidroxicloroquina não foi associado a um risco significativamente maior ou menor de intubação ou morte onde os resultados do estudo não devem ser tomados para descartar benefício ou dano do tratamento com hidroxicloroquina (GENDROT, 2020; GELERIS, 2020).

Para Gautret *et al.* (2020), o tratamento com hidroxicloroquina está significativamente associado à redução da carga viral em pacientes com coronavírus e seu efeito é reforçado pela azitromicina. Para Guo *et al.* (2020), e Lai *et al.* (2020), o remdesivir é um pró-fármaco análogo de nucleotídeo de adenosina e mostra atividade antiviral de amplo espectro contra vários vírus de RNA, e a cloroquina podendo inibir as etapas dependentes de pH da replicação de vários vírus, foi comprovado que uma combinação de remdesivir e cloroquina inibe efetivamente o SARS-CoV-2 recentemente emergido in vitro (GAUTRET, 2020; GUO, 2020; LAI, 2020).

De acordo com a maioria dos autores a hidroxicloroquina deve ser preferida à cloroquina devido ao seu perfil menos tóxico e menor interação medicamentosa, onde sua atividade in vitro é mais potente contra a SARS-CoV-2. Porém McCreary *et al.* (2020),

em seus estudos relatou que a cloroquina apresentou uma potência aumentada em comparação com a da hidroxicloroquina (MCCREARY, 2020).

Basseti *et al.* (2020), relatou o uso de cloroquina/hidroxicloroquina em dois contextos diferentes, como profilaxia de indivíduos expostos e tratamento de casos comprovados, estratificados quanto à gravidade da apresentação/progressão clínica. Para Gendrot *et al.* (2020), a cloroquina como profilaxia é contraindicada em pacientes com doenças renais ou hepáticas graves onde a dose deve ser reduzida em pacientes com insuficiência leve ou moderada para evitar o acúmulo de medicamentos. De acordo com Kang *et al.* (2020), a cloroquina pode aumentar os efeitos de outros medicamentos antivirais (BASSETI, 2020; GENDROT, 2020; KANG, 2020). Porém para Gendrot *et al.* (2020), as intervenções terapêuticas usando cloroquina em alta dosagem e em combinação com macrólidos podem ter efeitos colaterais graves, incluindo toxicidade cardíaca. De acordo com El-Aziz *et al.* (2020), a cloroquina nunca será usada para prevenir a doença, pois existe efeitos colaterais frequentes associados ao seu uso, como piora da visão, náusea, distúrbios digestivos e casos mais graves, que podem levar à insuficiência cardíaca. Os efeitos colaterais de cloroquina e antibiótico no uso de profilaxia diária não aumenta o risco de efeitos adversos (GENDROT, 2020; EL-AZIZ, 2020). Porém o sulfato de hidroxicloroquina é contraindicado em pacientes com maculopatias (retinopatias) pré-existentes e pacientes com hipersensibilidade conhecida aos derivados da 4-aminoquinolina e para menores de 6 anos (BULARIO ELETRONICO, ANVISA, 2013).

6 | CONCLUSÃO

Os dados obtidos na revisão bibliográfica permitem concluir que apesar de os autores discordarem entre si em comparação à potência da cloroquina e a Hidroxicloroquina, os fármacos são eficazes no tratamento de infecção causada por coronavírus em pessoas com a forma grave da patologia, sendo que as mesma não dão indicadas no tratamento profilático da infecção devido aos seus efeitos colaterais e toxicidade.

REFERÊNCIAS

“ACFB (ACADEMIA DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DO BRASIL). **Informativo elaborado pelo grupo de trabalho CIÊNCIAS FARMACÊUTICO E A COVID-19**”. Disponível em: <http://cienciasfarmaceuticas.org.br/>

ANVISA, **bulário eletrônico, 2013**. Disponível em: www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula

BESSETTI, M. **Balancing frontline evidence and experience in the early stages of the COVID-19 pandemic: current position of the Italian Society for Anti-Infectious Therapy (SITA) and the Italian Society of Pulmonology (SIP)**. *Clinical microbiology and infection*, Publicação online avançada. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.031>, 2020.

CHATTU V. K; YAYA S. **Emerging infectious diseases and outbreaks: implications for reproductive health and women’s rights in resource-poor settings**. *Reproductive-health-journal*, v. 17 p. 43, 2020.

CONGEN, J. D.; ONCHIRI, F.; EMERSON, J.; GIBSON, R. L.; HOFFMAN, L. R.; NICHOLS, P. **Chronic Azithromycin Use in Cystic Fibrosis and Risk of Treatment-Emergent Respiratory Pathogens.** *Annals of the American Thoracic Society*, v. 15, p-6, 2018.

CRODA, J. R. H.; GARCIA, L. P. **Immediate response of the Health Surveillance to the epidemic of COVID-19.** *Editorial Epidemiol. Serv. Saúde*, v. 29 (1), versão on-line <https://doi.org/10.5123/s1679-49742020000100021>, 2020.

EL-AZIZ, M. A.; SOARES, A. G.; STOKAND, J. D. **Recent progress and challenges in the development of COVID-19 coronavirus drugs (SARS-CoV-2) - an update on status.** *Journal Infection, Genetics and Evolution*, v.83, September, 2020.

GELERIS, J. *et al.* **Observational study of hydroxychloroquine in patients hospitalized with Covid-19.** *Aprendendo à medida que avançamos. N Engl J Med.* DOI: 10.1056 / NEJMoa2012410 7 de maio de 2020.

GENDROT, M.; JAVELLE, E.; LE DAULT, E.; CLERC, A.; SAVINI, H.; PRADINES, B. **Chloroquine as prophylactic agent against COVID-19?** *International Journal of Antimicrobial Agents*, v.18, p-17, 2020.

GAUTRET, P. **Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial.** *International Journal of Antimicrobial Agents*, publicação online avançada <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>, 2020.

GUO Y. R. *et al.* **The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status.** *Military Medical Research*, v.7, p -11, 2020.

GE, H.; WANG, X.; YUAN, X.; XIAO, G.; WANG, C.; DENG, T. **The epidemiology and clinical information about COVID-19.** *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, publicação oficial da European Society of Clinical Microbiology, 1–9 Publicação online avançada. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03874-z>, 2020.

KANG, S. *et al.* **Recent progress in understanding 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) associated with human respiratory disease: detection, mechanisms and treatment.** *International Journal of Antimicrobial Agents*, v. 23, p-32, 2020.

LAI, C. C.; SHIH, T. P.; KO, W. C.; TANG, H. J.; HSUEH, P. R. **Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges.** *Revista internacional de agentes antimicrobianos*, v. 55(3), March, 2020.

Li, H.; LIU S. M.; YU X. H.; TANG S. L.; TANG C. K. **Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives.** *International Journal of Antimicrobial Agents*, v.20, p-54, 2020.

Li, X.; GENG, M.; PENG, Y.; MENG, L.; LU, S. **Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19.** *Pharmaceutical Analysis Journal*, publicação online avançada: <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03>, 2020.

MCKEE, D. L.; STERNBERG, A.; STANGE, U.; LAUFER, S.; NAUJOKAT C. **Candidate drugs against SARS-CoV-2 and COVID-19.** *Pharmacological Research*, Disponível online: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104859>, 2020.

MCCREARY, E. K.; POGUE, J. M. **Treatment of coronavirus disease 2019: a review of initial and emerging options.** *Journal Open Forum Infectious Diseases*, v. 7, p. 4, 2020.

A- MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020. **BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO ESPECIAL – 15.** Disponível em: <https://portalarquivos.saude.gov.br/>

B- MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020. **Guia de Vigilância Epidemiológica.** Disponível em: portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/Abril/07/GuiaDeVigiEpidemC19-v2

C- MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020. **Boletim especial: Atualização da avaliação de risco.** Disponível em: <https://portalarquivos.saude.gov.br>

D- MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020. **Diretrizes para o diagnóstico e tratamento do covid-19.** Disponível em: <https://portalarquivos.saude.gov.br>

PERRICONE, C. **The anti-viral facet of anti-rheumatic drugs: Lessons from COVID-19.** Journal of Autoimmunity, Publicação online avançada <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102468>, 2020.

QI, F.; QIAN, S.; ZHANG, S.; ZHANG, Z. **Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses.** Biochemical and Biophysical Research Communications, v. 526(1), p. 135-140, 2020.

SINGHAL, T. **A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19).** The Indian Journal of Pediatrics, v. 87, p. 281–286, 2020.

STRABELLI, T. M. V; UIP, D. E.; **COVID-19 and the heart.** Arquivos Brasileiros de Cardiologia, versão on-line disponível em: <http://dx.doi.org/10.36660/abc.20200209>, 2020.

VELAVAN, T. P.; MEYER, C. G. **The COVID-19 epidemic.** Tropical Medicine and International Health, v. 25, p- 278–280, 2020.

WIT, E. **Prophylactic and therapeutic treatment of remdesivir (GS-5734) in the rhesus monkey model of MERS-CoV infection.** Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, v.117 (12), p. 6771–6776, 2020.

YANG, Y. et al. **The deadly coronaviruses: The 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China.** Journal of Autoimmunity, v. 109, Maio de 2020.

YÃO, X. et al. **In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing desing of Hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus SARS-CoV-2.** Journal Clinical Infectious Diseases, an official publication of the Infectious Diseases Society of America. Publicação online avançada. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237>, 2020.

YUSUF, I. H.; SHARMA, S.; LUQMANI, R.; DOWNES, S. M. **Hydroxychloroquine Retinopathy.** EYE (Londres, Inglaterra), v. 31, p .828–845, 2017.

ZHAI, P.; DING, Y.; WU, X.; LONG, J.; ZHONG, Y.; LI, Y. **The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19.** International Journal of Antimicrobial Agents, v.9, p-27, 2020.

A INFLUÊNCIA DA VACINA BACILLE CALMETTE-GUÉRIN (BCG) NO CURSO DA INFECÇÃO POR CORONAVÍRUS, UMA REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA

Data de aceite: 01/08/2020

Anna Júlyya Alameida Silva Oliveira

jullyaalmeidaso@gmail.com

<http://lattes.cnpq.br/7127593256989274>

Discente em Medicina pelo Centro Universitário Unifacisa, Campina Grande-PB.

Hyanka Kelvia Santos França

hyankakelvia@gmail.com

<http://lattes.cnpq.br/5040549550180075>

Discente em Medicina pelo Centro Universitário Unifacisa, Campina Grande-PB.

Ivan Victor Torres Vieira

ivanvictor.vieira@gmail.com

<http://lattes.cnpq.br/9766817636557349>

Discente em Medicina pelo Centro Universitário Unifacisa, Campina Grande-PB.

Luana Cajado Lima de Oliveira

luanacajado.oliveira@gmail.com

<http://lattes.cnpq.br/5120154321903224>

Discente em Medicina pelo Centro Universitário Unifacisa, Campina Grande-PB.

RESUMO: Introdução: Com a instauração e avançar da pandemia do novo coronavírus, o corpo acadêmico voltou seu interesse para uma hipótese já conhecida, a possibilidade de desenvolvimento da imunidade heteróloga

por meio da vacinação com a BCG. Além da proteção contra meningite, tuberculose e seus agravos, estuda-se a possibilidade de estender seu efeito protetor para o novo vírus. Métodos: Realizou-se uma busca de artigos publicados na base de dados PubMed/MEDLINE usando os descritores seguindo a descrição dos termos MeSH/DeCS com as palavras-chave: “BCG”, “BCG vaccine”, “Covid-19”, “SARS-Cov-2”, combinadas entre si pelos termos booleanos OR e AND. Resultados: Foram encontrados 25 artigos, após a realização de seleção por meio dos critérios de exclusão e inclusão, 06 artigos foram elegidos para serem utilizados na composição desta revisão. Discussão: Os efeitos da vacina são conhecidos por potencializar a resposta imune inata através de mecanismos epigenéticos, essa capacidade diminui com o passar do tempo e tende a ser menos eficaz em adultos. A aplicação em massa da BCG pode comprometer a distribuição da vacina e interferir na adesão de medidas de isolamento. Os estudos ainda não podem ser considerados conclusivos por ter uma grande quantidade de vieses associados. A falta de ensaios clínicos randomizados ainda não justificam que a aplicação seja feita de forma completamente segura.

PALAVRAS-CHAVE: vacina BCG, COVID-19

ABSTRACT: The influence of the Bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccine on the course of Coronavirus infection, an integrative literature reviewIntroduction: With the establishment and progress of the new coronavirus pandemic, the academic body turned its interest to a well-known hypothesis, the possibility of developing heterologous immunity through BCG vaccination. In addition to protection against meningitis, tuberculosis and its problems, the possibility of extending its protective effect against the new virus is being studied.Methods: A search for articles published in the PubMed / MEDLINE database was performed using the descriptors following the description of the MeSH / DeCS terms with the keywords: “BCG”, “BCG vaccine”, “Covid-19”, “ SARS-Cov-2 ”, combined by the Boolean terms OR and AND. Results: 25 articles were found, after the selection was made using the exclusion and inclusion criteria, 06 articles were chosen to be used in the composition of this review.Discussion: The effects of the vaccine are known to enhance the innate immune response through epigenetic mechanisms, this capacity decreases over time and tends to be less effective in adults. The mass application of BCG can compromise the distribution of the vaccine and interfere with the adherence of isolation measures. The studies cannot yet be considered conclusive because they have a large number of associated biases. The lack of randomized clinical trials still does not justify the application being done in a completely safe way.

KEYWORDS: BCG vaccine, COVID-19.

INTRODUÇÃO

Historicamente o coronavírus representa uma ameaça à saúde humana, nas últimas duas décadas houveram duas epidemias causadas por vírus dessa família. A primeira teve início em 2002, causada pelo Sars-Cov e a segunda ocorreu no ano de 2013 e seu agente causador foi o MERS-Cov. No segundo semestre de 2019, na província de Hubei, em Wuhan, na China, o vírus Sars-Cov-2 que é comumente zoonótico e possui como hospedeiros algumas espécies de animais que são consumidos como alimentos exóticos no país, sofreu uma mutação genética passando a infectar seres humanos, dando origem a uma doença que foi denominada por COVID-19, com alta taxa de transmissão, causando inicialmente uma epidemia que se alastrou e em pouco tempo, causou uma pandemia. (Ozdemir C et al.)

Diante desse quadro, esforços para desenvolver a vacina para a atual doença estão em andamento, mas, a disponibilidade dessa é improvável de forma imediata. Na ausência de uma terapia específica, os pesquisadores estão estudando o efeito da vacina Bacille Calmette-Guérin (BCG) sob a COVID-19, uma vez que, alguns países em desenvolvimento foram menos atingidos que os países já desenvolvidos (Redelmen-Sidi G et al.). A diferença entre esses países está no fato de que os países em desenvolvimento promovem uma vacinação massiva da população através de campanhas, por sua vez, os países desenvolvidos não contam com essa imunização em massa (Curtis N et al.).

É de conhecimento geral que a BCG, além de oferecer proteção contra meningite, tuberculose e seus agravos, promove o desenvolvimento de efeitos protetores heterólogos e esse é um importante fator para a diminuição geral de mortalidade na primeira infância, isso acontece através da teoria da imunidade treinada que afirma que a vacina pode levar a ativação independente de linfócitos T, B e a reprogramação a longo prazo de células de monócitos (Kumar J et al.). Estas células de imunidade inata sofrem modificações específicas nas histonas e tem uma expressão aumentada de citocinas inflamatórias de superfície em comparação com a população que não recebe a vacina, resultando em uma resposta imune cada vez mais presente quando reativada. No entanto, esse efeito protetor é inespecífico, de curta duração e diminui após o estímulo primário da BCG ser eliminado do corpo (Gursel M et al.).

Essa proteção abrange uma alta variedade de microorganismos, dentre eles bactérias, fungos e alguns vírus. Graças ao conhecimento dessa hipótese associado ao quadro atual instaurado pela pandemia junto a observação de dados epidemiológicos, pesquisadores interrogaram se o menor índice de contaminação e morbimortalidade em alguns países subdesenvolvidos estariam relacionados às campanhas massivas de vacinação (Ayoub BM et al.). Essa é uma revisão integrativa com o objetivo de atestar a efetividade da vacinação com a BCG para a proteção contra a infecção do vírus COVID-19.

MÉTODOS

A pesquisa foi feita para elucidar a correlação entre as campanhas de vacinação de BCG em países em desenvolvimento com a proteção para a infecção de Covid-19. Foi constituída por estudos previamente selecionados seguindo os critérios de inclusão: artigos publicados que registram a associação entre a vacinação com BCG e a progressão da infecção por Covid-19 e só foram incluídos no estudo artigos nas línguas português, inglês e espanhol.

Foram considerados como critérios de exclusão artigos que não respondem à pergunta clínica proposta, duplicados ou que não estavam disponíveis com texto completo online gratuito. Realizou-se uma busca de artigos publicados na base de dados PubMed/MEDLINE usando os descritores seguindo a descrição dos termos MeSH/DeCS com as palavras-chave: “BCG”, “BCG vaccine”, “Covid-19”, “SARS-Cov-2”, combinadas entre si pelos termos booleanos OR e AND.

A busca foi realizada com dois pesquisadores: Ivan Victor (IV) e Luana Cajado (LC) com a possibilidade de um terceiro avaliador em caso de discordância, Anna Júlyia (AJ). Realizada nos dias 12 e 13 de maio de 2019. Foi feita a leitura de títulos e resumos de todos os artigos para a seleção e leitura do texto completo apenas dos artigos que se adequaram aos critérios de inclusão e exclusão que foram propostos.

RESULTADOS

A estratégia de busca realizada nesse protocolo encontrou 25 artigos. Destes, 11 foram excluídos durante a primeira análise por serem duplicados. Os 14 artigos restantes tiveram a leitura total do texto e desses, 08 foram excluídos por não se encaixarem nos critérios de inclusão e exclusão propostos, 06 foram retirados por não responderem a pergunta clínica, 01 foi excluído por não ter o texto disponível completo e 01 foi removido por retrições linguísticas. Os 06 artigos restantes se encaixaram nas variabilidades propostas e foram utilizados nessa revisão integrativa de literatura, como é apresentado no diagrama de fluxo Prisma [Figura 01.]

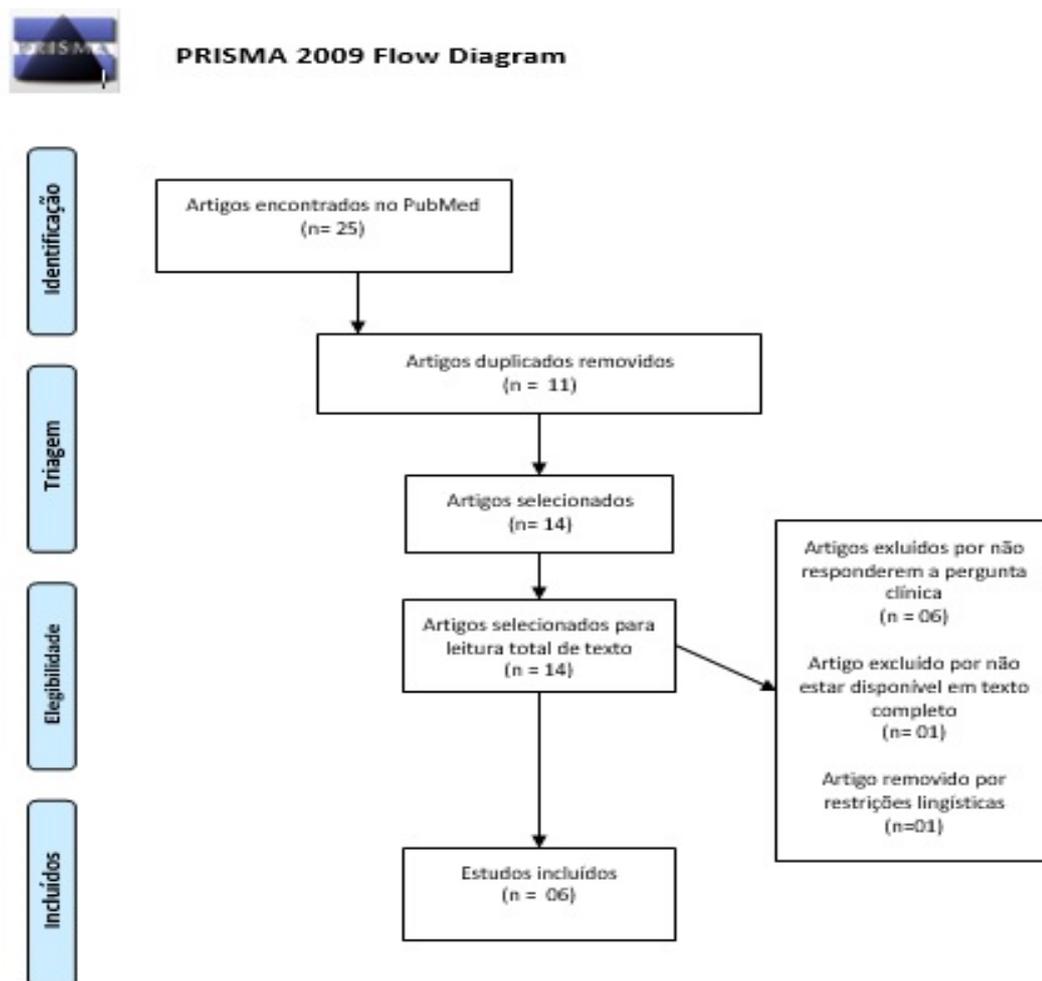


Figura 1. Busca e seleção dos estudos para a revisão sistemática de acordo com o Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)

Os artigos selecionados para este estudo e suas respectivas padronizações são descritas no quadro abaixo [Quadro 01]

Quadro 01: Caracterização das publicações segundo identificação, título, autor, ano de publicação e periódico dos artigos incluídos na revisão integrativa (n=06). Campina Grande, Paraíba, Brasil, 2020.

ID	TÍTULO	AUTOR	ANO	PAÍS	PERIÓDICO
1	Considering BCG vaccination to reduce the impact of Covid-19	Nigel C, Annie S, Tedros A, Mihai L	2020	Austrália	The Lancet
2	Is BCG vaccination effecting the spread and severity of COVID-19	Ozdemir C, Kucuksezer UC, Tamay ZU	2020	Turquia	Allergy
3	Could BCG be used to protect against COVID-19?	Reldeman-Sidi G	2020	EUA	Nature Reviews
4	Demystifying BCG Vaccine and COVID-19 Relationship	Jogender Kumar, Jitendra Meena	2020	Índia	Indian Pediatric
5	Is global BCG vaccination-induced trained immunity relevant to the progression of SARS-CoV-2 pandemic?	Mayda Gursel, Ihsan Gursel	2020	Turquia	Wiley
6	COVID-19 vaccination clinical trials should consider multiple doses of BCG	Ayoub BM	2020	Egito	Pharmazie

DISCUSSÃO

A pandemia do COVID-19 que está em curso, renovou o interesse da comunidade científica em relação a imunidade heteróloga que pode ser adquirida para infecções virais agudas mediante a vacina contra o *Mycobacterium bovis*, a BCG. Entretanto, deve ser ressaltado que até o momento não foi descrita nenhuma terapia efetiva para o tratamento da COVID-19 que tenha bases sólidas e com resultados cientificamente comprovados. Mas a validade da BCG vem sendo amplamente discutida. (Redelmen-Sidi G et al.)

Os efeitos da vacina BCG são conhecidos por potencializar a resposta imune inata através de mecanismos epigenéticos, quando esses acontecem no interior das células agem para aumentar a resposta imune contra um patógeno, essa resposta é conhecida como imunidade treinada e é dessa forma que a vacina oferece comprovadamente proteção contra uma variedade de microorganismos como *Shingella*, *Malária* e *Salmonella*. É através dessa proteção que se espera um efeito da vacina sobre o SARS-CoV-2, no entanto a eficácia dessa imunidade é comprovada apenas em crianças, uma vez que após o estímulo primário sua capacidade diminui com o passar do tempo, logo, no adulto, a resposta tende a ser ineficaz. (Kumar J et al.)

Por mais que a efetividade do desenvolvimento da imunidade treinada para infecções virais respiratórias seja comprovada, ainda não é possível concluir que essa verdade possa abranger o SARS-CoV-2, uma vez que se trata de uma doença de etiologia recente, parcialmente desconhecida associada a falta de ensaios clínicos randomizados com resultados significativos. Graças a isso, quatro pontos falam contrário a adoção da vacinação desregrada: (I) A adesão da OMS ao uso em larga escala pode comprometer a distribuição da vacina e prejudicar a proteção de crianças em áreas de risco contra a tuberculose; (II) Os estudos que atestam a eficácia da prevenção tem fraca evidência, por serem baseados em populações e não em dados individuais, podendo gerar viés

de confusão; (III) Pode comprometer as medidas preventivas de isolamento social, por gerar uma sensação falsa de segurança; (IV) Compromete a monitorização da segurança em estudos randomizados, para evitar a possibilidade de que a imunidade pelo BCG exacerbe o COVID-19 em uma parte de pacientes com doença grave. (Curtis N et al.)

O autor do estudo COVID-19 *vaccination clinical trials should consider multiple doses of BCG*, recomenda que os ensaios clínicos da vacinação do COVID-19 considerem também doses múltiplas de BCG. Embora alguns estudos preliminares tenham sugerido que a vacina BCG tem eficácia contra o SARS-CoV-2, não consideraram o uso de múltiplas doses de BCG intradérmica (pelo menos 2 doses, com 4 semanas de intervalo) como profilaxia. Não se sabe se a segurança de doses múltiplas de BCG realmente ativa a imunidade e protegem as pessoas do COVID-19 com mais eficiência do que uma dose única. (Ayoub BM et al.)

Assim, a evidência da campanha de vacinação é circunstancial, tendo em vista que vários fatores podem explicar as discrepâncias na taxa de mortalidade por COVID-19. Um desses fatores é o tempo de duração da imunidade gerada pela BCG, uma vez que a capacidade dos monócitos de secretar citocinas diminuem gradativamente com o tempo (Redelmen-Sidi G et al.). Nesse contexto, por mais que os dados em número absoluto demonstrem uma menor quantidade de infectados e óbitos em países que fazem campanhas de vacinação para BCG, a imunidade inata ainda não tem a sua longevidade plenamente definida. Para a tuberculose, por exemplo, é comprovada a validade plena por pelo menos 20 anos e, então passa a diminuir progressivamente seu efeito protetor. Além disso, cada cepa contém uma carga e longevidade diferente, podendo gerar diferentes períodos de proteção entre os países e a associação ainda não é plenamente descrita. (Gursel M et al.)

No estudo publicado pela *European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, foi realizada uma comparação entre 2 grupos de países, o primeiro são os de que fazem a vacinação de BCG na infância (n=138) e países que não fazem as campanhas de vacinação (n=37). Nos países que fazem as campanhas o número de contágios e mortes foram significativamente menores. Mas é necessário ressaltar que o estudo reconhece as possibilidades de viés relacionados a confiabilidade do número de casos divulgados em cada um dos países e a sua densidade populacional, a eficácia das medidas de isolamento social adotadas, a localização dos países, seus climas e a exposição à radiação ultravioleta e, principalmente, a falta de estudos com maior confiabilidade para atestar a eficácia. (Ozdemir C et al.)

Após as ponderações propostas pelos autores incluídos nesta revisão integrativa de literatura, a projeção da efetividade da imunidade adquirida pela BCG para infecção do COVID-19 deve ser considerada apenas uma hipótese até que haja estudos adequadamente projetados para comprovar a eficiência dessa associação. A falta de ensaios clínicos randomizados e da possibilidade de atestar a validade externa dos estudos existentes

impedem que a vacinação com a BCG seja adotada como um mecanismo completamente seguro para a prevenção do Covid-19.

REFERÊNCIAS

1. Curtis N, Sparrow A, Ghebreyesus TA, Netea MG. Considering BCG vaccination to reduce the impact of COVID-19. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10236):1545–6. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31025-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31025-4)
2. Ozdemir C, Kucuksezer UC, Tamay ZU. Is BCG vaccination effecting the spread and severity of COVID-19? *Allergy*. 2020;(April):1–3. Available from : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/all.14344>
3. Redelman-Sidi G. Could BCG be used to protect against COVID-19? *Nat Rev Urol* [Internet]. 2020;19. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41585-020-0325-9>
4. Kumar J, Meena J. Demystifying BCG Vaccine and COVID-19 Relationship. *Indian Pediatr* [Internet]. 2020;1–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32358227>
5. Gursel M, Gursel I. Is global BCG vaccination-induced trained immunity relevant to the progression of SARS-CoV-2 pandemic? *Allergy* [Internet]. 2020;0–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32339299>
6. Ayoub BM. COVID-19 vaccination clinical trials should consider multiple doses of BCG. *Pharmazie*. 2020;75(4):159. Available from : <https://dx.doi.org/10.1691/ph.2020.0444>

POSSÍVEIS ALVOS ANTIVIRAIS DAS SAPONINAS FRENTE A COVID-19

Data de aceite: 01/08/2020

Data de submissão: 12/05/2020

Irineu Ferreira da Silva Neto

Graduando em Farmácia. Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte, Juazeiro do Norte – Ceará.

<http://lattes.cnpq.br/0067081327156163>

Annalu Moreira Aguiar

Mestranda em Ciências da Saúde. Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte, Juazeiro do Norte – Ceará.

<http://lattes.cnpq.br/2369253355845787>

Fernando Gomes Figueredo

Mestre em Bioprospecção Molecular. Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte. Juazeiro do Norte – Ceará. <http://lattes.cnpq.br/1199949116966674>

Bruna Isabella Ferreira Cazé

Graduanda em Odontologia. Instituto Superior de Educação de Cajazeiras, Cajazeiras – Paraíba.

<http://lattes.cnpq.br/5830527476301748>

Inácia Bruna Leite

Graduanda em Farmácia. Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte, Juazeiro do Norte – Ceará.

<http://lattes.cnpq.br/5536210622341312>

Maria Nathalya Costa Souza

Graduanda em Farmácia. Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte, Juazeiro do Norte – Ceará.

<http://lattes.cnpq.br/2421791654305193>

Rafael da Silva Lima

Graduando em Enfermagem. Centro Universitário Dr. Leão Sampaio, Juazeiro do Norte – Ceará.

<http://lattes.cnpq.br/6888186005779997>

Elizângela de Andrade dos Santos

Graduanda em Farmácia. Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte, Juazeiro do Norte – Ceará.

<http://lattes.cnpq.br/0243091223269360>

Luana Ribeiro de Souza

Graduanda em Farmácia. Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte, Juazeiro do Norte – Ceará.

<http://lattes.cnpq.br/2933310505825569>

Emmanuelle Lira Cariry

Mestre em Saúde Coletiva. Universidade Federal de Campina Grande, Cajazeiras – Paraíba.

<http://lattes.cnpq.br/2648381709955784>

Bruno Vieira Cariry

Mestre em Saúde Coletiva. Faculdade São Francisco da Paraíba, Cajazeiras – Paraíba.

<http://lattes.cnpq.br/8186047104198610>

RESUMO: Os patógenos emergentes e reemergentes são atualmente um grande desafio para a saúde pública mundial, e devido à alta velocidade de propagação do novo coronavírus (SARS-CoV2) surge a necessidade de buscar métodos profiláticos e terapêuticos, que ajudem

a minimizar o efeito negativo no cenário de pandemia, bem como, analisar os recursos naturais e compostos em abundância na natureza. Assim, o objetivo desse estudo foi correlacionar a classe de metabólitos secundários saponinas com possíveis alvos antivirais *in vitro* e *in vivo* frente ao SARS-CoV2. Para isso, foi realizado um estudo de revisão integrativa, de caráter descritivo e correlacional, através das bases de dados eletrônicas: LILACS, *SciELO*, PubMed, CAPES e Google *Scholar*, utilizando os descritores em Ciências da Saúde (decs): “Antivirais” (Antiviral agents), “Compostos fitoquímicos” (Phytochemicals), “Coronavírus” (Coronavirus) e “Saponinas” (Saponins), combinados pelo operador booleano “AND”. Os critérios de inclusão foram estudos disponíveis na íntegra dos idiomas selecionados: Inglês, Português e Espanhol, dentro o período de 2012 a março de 2020. A pesquisa mostra que as saponinas conseguem agir em diferentes alvos nos vírus, como já foi comprovado por vários estudos. Seus mecanismos de ação incluem inibição da: produção da proteína do capsídeo viral, replicação, entrada do vírus nas células, ligação específica dos receptores virais, atividade contra a protease, além de fazer modificação membrana celular, atuando de maneira efetiva. Assim como as saponinas tem ação antiviral sobre vários vírus, há uma possibilidade também frente ao SARS-CoV2. Por isso, estudos qualitativos, quantitativos e *in vitro* devem ser feitos para que se possa avaliar tal potencial.

PALAVRAS-CHAVE: Antivirais, Compostos fitoquímicos, Coronavírus, Saponinas.

POSSIBLE ANTIVIRAL TARGETS OF SAPONINS IN FRONT OF COVID-19

ABSTRACT: Emerging and reemerging pathogens are currently a major challenge for public health worldwide, and due to the high speed of propagation of the new coronavirus (SARS-CoV2) there is a need to seek prophylactic and therapeutic methods, which help to minimize the negative effect on the scenario pandemic, as well as analyzing natural resources and compounds in abundance in nature. Thus, the aim of this study was to correlate the class of secondary metabolites saponins with possible antiviral targets *in vitro* and *in vivo* against SARS-CoV2. For this, an integrative review study was carried out, of a descriptive and correlational character, through the electronic databases: LILACS, *SciELO*, PubMed, CAPES and Google *Scholar*, using the descriptors in Health Sciences (decs): “Antivirals” (Antiviral agents), “Phytochemicals” (Phytochemicals), “Coronavirus” (Coronavirus) and “Saponins” (Saponins), combined by the Boolean operator “AND”. The inclusion criteria were studies available in full in the selected languages: English, Portuguese and Spanish, from 2012 to March 2020. Research shows that saponins are able to act on different targets in viruses, as has been proven by several studies. Its mechanisms of action include inhibition of: production of viral capsid protein, replication, entry of the virus into cells, specific binding of viral receptors, activity against protease, in addition to modifying the cell membrane, acting effectively. Just as saponins have antiviral action on several viruses, there is also a possibility against SARS-CoV2. Therefore, qualitative, quantitative and *in vitro* studies must be carried out in order to evaluate such potential.

KEYWORDS: Antivirals, Phytochemicals, Coronavirus, Saponins.

1 | INTRODUÇÃO

A utilização de plantas medicinais faz parte da história da humanidade, o homem primitivo buscava fundamentalmente na natureza vegetais com ações medicinais para curar-se. Partindo desse princípio, surgiu o conceito de etnofarmacologia, que reúne informações adquiridas empiricamente com estudos químicos e farmacológicos, afim de as conhecer as substâncias e empregá-las de maneira eficiente (FERNANDES et al., 2019). E, atualmente ativou-se um debate científico devido o fracasso no controle de algumas doenças infectocontagiosas, esse fator deu espaço novamente as práticas curativas milenares (DUARTE et al., 2020).

A civilização acumulou ao longo dos anos um vasto conhecimento sobre o ambiente, bem como suas formas de interagir, e isso proporcionou uma melhoria na sobrevivência (DE ALMEIDA RODRIGUES et al., 2020). O reino vegetal fornece ao homem inúmeros metabólitos secundários capazes de exercer funções biológicas. Sua divisão ocorre em três grupos quimicamente distintos: compostos fenólicos, componentes contendo nitrogênio e terpenos. Dentre os que se destacam estão as saponinas, que fazem parte da importante classe de triterpenos, e nas plantas, essas substâncias tem função de defesa contra microrganismos e insetos (FERNANDES et al., 2019). Sendo moléculas de caráter anfifílico, as saponinas vem sendo alvo de pesquisas com variadas propriedades biológicas, principalmente a sua atividade antiviral, perante vírus não envelopados e envelopados de DNA ou RNA (TROIAN, 2019).

As plantas medicinais e seus extratos recorrentemente comercializados mostram-se como uma alternativa viável e de baixo custo em pesquisas como potencial antiviral e em produções de fitoterápicos (KAZIYAMA et al., 2012). Nas formulações, as saponinas contêm grande interesse farmacêutico, seja como adjuvante, ou até mesmo componente ativo (SIMÕES et al., 2016). A viabilidade de sua utilização pode ser explicada pela sua baixa toxicidade, além disso, esses fitoquímicos se encontram em grande quantidade na natureza, o que a torna uma fonte promissora para ser aplicada com propriedade antiviral.

Com uma alta velocidade de propagação do novo coronavírus, denominado SARS-CoV2, estudos se intensificaram para avaliar os estágios de evolução e possíveis formas de tratamentos. Apesar de majoritariamente o maior índice de letalidade estar associado a pacientes idosos ou com comorbidades que afetem o sistema imunológico, esse quadro preocupa pela possibilidade de super lotação nos sistemas de saúde (LANA et al., 2020). A partir disso, surge a necessidade de buscar métodos profiláticos e terapêuticos que ajudem a minimizar o efeito negativo sobre a saúde pública, bem como, analisar os recursos naturais e compostos em abundância na natureza.

O novo coronavírus (COVID-19) configura-se como um genoma envelopado, formado

por uma fita simples de RNA, essas estruturas apresentam espículas na superfície, que tem a capacidade de infectar humanos e animais. Os patógenos emergentes e reemergentes são atualmente um grande desafio para a saúde pública mundial, havendo a necessidade de conhecer as interações entre saúde ambiental, animal e humana (CHAVES; BELLEI, 2020). Sendo assim, ao analisar as características estruturais do vírus e as propriedades físico-químicas e biológicas das saponinas, estas mostram-se promissores agentes antivirais, e no cenário global de pandemia todas as formas de estudos que tem embasamento científico são válidas.

Diante dessa abordagem, perante a problemática acerca da COVID-19, e a necessidade de se buscar por métodos alternativos ao patógeno SARS-CoV2, esse estudo tem como objetivo fazer uma correlação entre a classe de metabólitos secundários de saponinas com possíveis alvos antivirais *in vitro* e *in vivo* sobre o novo coronavírus. Visto que, esses metabólitos conseguem exercer atividade antiviral por meio de diversos mecanismos e podem possivelmente ter a mesma eficiência frente ao SARS-CoV2.

2 | METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura integrativa, de caráter descritivo e correlacional, abordando qualitativamente possíveis alvos antivirais das saponinas e relacionando-as com uma hipotética atividade frente a COVID-19. Foi realizado um estudo de revisão através das bases de dados eletrônicas: LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde), SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), PubMed (*National Library of Medicine*), CAPES (Portal Periódicos) e Google Scholar. Os estudos selecionados tratavam-se de dados qualitativos, nos quais destacava-se estudos descritivos, exploratórios e experimentais. A pesquisa dos dados foi realizada no mês de abril de 2020 concomitantemente em todas as bases de dados eletrônicas. Foram selecionados descritores para facilitar a trajetória metodológica, sendo eles em Ciências da Saúde (decs): “Antivirais” (Antiviral agents), “Compostos fitoquímicos” (Phytochemicals), “Coronavírus” (Coronavirus) e “Saponinas” (Saponins), combinados pelo operador booleano “AND”.

A revisão integrativa é um método de pesquisa que possui o objetivo de buscar, fazer avaliação crítica, e embasamento de um tema a ser investigado, tendo como finalidade discutir temas da atualidade. Desse modo, também apresenta intervenções efetivas sobre o assunto abordado, fazendo identificação de pontos essenciais, que direcionam para o desenvolvimento de pesquisas futuras (MENDES et al., 2008). Esse tipo de estudo permite a geração de novos conhecimentos, pautados em resultados apresentados por pesquisas anteriores. Busca também aproximar-se de uma problemática em questão, traçando um panorama sobre a produção científica, de maneira que possa conhecer a

evolução do tema no decorrer do tempo (BOTELHO et al., 2011).

Dentre os critérios de inclusão utilizou-se estudos disponíveis na íntegra dos idiomas selecionados: Inglês, Português e Espanhol, que continha pelo menos um dos descritores citados anteriormente. Afim de consolidar os dados, houve a necessidade de limitar o período de publicações acerca do assunto, que ficou entre 2012 e março de 2020. Além disso, foram utilizados dados encontrados na literatura mundial, visto que a literatura brasileira se manteve escassa sobre a temática em questão, assim, as produções científicas do idioma Inglês mostraram-se ser de suma relevância para a produção dessa pesquisa. Estudos que não estavam dentro do período delimitado, linguagens selecionadas, incompletos ou não eram publicações que tinham relevância para essa revisão foram excluídos. Foram encontrados nas bases de dados eletrônicas 893 publicações sobre a temática, mas após análise criteriosa e aplicação dos critérios de inclusão restaram-se apenas 23 estudos.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Coronavírus (CoVs)

Os coronavírus (CoVs) são o maior grupo de vírus conhecidos do RNA de sentido positivo, apresentando uma ameaça global a saúde pública (LI et al., 2020). O CoV é um patógeno que pode ser dividido em quatro gêneros: alfa, beta, delta e gama, dos quais, os CoVs alfa e beta são aqueles que conseguem infectar os seres humanos (PAULES et al., 2020). Podem causar principalmente infecções enzoóticas em aves e mamíferos e por esse motivo vem sendo estudado de maneira progressiva. Já se sabe que a proteína CoV é envolta por envelope composto por pequenas proteínas de membrana integral, esses aminoácidos estão envolvidos em vários aspectos virais, dentre eles: ciclo viral, montagem, brotamento, formação de envelope e a patogênese (SHOEMAN; FIELDING, 2019).

Pertencem à família *Coronaviridae*, capazes de infectar e desencadear uma grande variedade de sinais clínicos em seus hospedeiros afetados, incluindo problemas de saúde respiratórios, entéricos, nervosos e sistêmicos. Acredita-se que a alta frequência mutacional ocorra devido a redivisão da RNA polimerase viral e a possibilidade de outras recombinações. O mecanismo de infecção na célula é resultante da interação entre os receptores do microrganismo e a glicoproteína espigada (HEMIDA; ABDUALLAH, 2020).

As transmissões de SARS-CoV de humano para humano ocorrem por meio da ligação entre o receptor e pico do vírus, sendo que o receptor celular foi identificado como a enzima conversora de angiotensina. O domínio de ligação ao receptor dos picos do novo coronavírus é semelhante à do SARS-CoV, então sugere-se fortemente que a entrada nas células hospedeiras é mais provável através do receptor ACE2 (ROTHAN; BYRAREDDY, 2020).

3.2 COVID-19

Recentemente a pandemia do Coronavírus (SARS-CoV2) mobilizou o mundo, estando associado principalmente à síndrome respiratória aguda grave (COVID-19) em humanos, já que o vírus evoluiu melhor nas células epiteliais primárias das vias aéreas (GUPTA et al., 2020). O novo coronavírus emergiu de forma avassaladora e rápida causando uma epidemia global, e esse efeito está se agravando cada vez mais, pois a situação está seguindo de maneira intensiva (PAULES et al., 2020). Dentre os principais sintomas associados a esse patógeno, destaca-se: febre, tosse, mialgia e fadiga (HUANG et al., 2020). A análise filogenética do genoma viral mostra que o SARS-CoV2 tem 89,1% de similitude nucleotídica a um outro grupo de coronavírus do tipo SARS, do gênero Betacoronavírus encontrados anteriormente em morcegos na China (WU et al., 2020).

O SARS-CoV2 é vírus envelopado composto de proteínas que são propícias a formar canais iônicos, os quais são responsáveis principalmente pela sua patogênese. Assim, estão sendo estudados mecanismos para inibir esses canais iônicos, que por sua vez possivelmente podem auxiliar no controle de doenças causadas por SARS-CoV2 em humanos (GUPTA et al., 2020). Acredita-se que a glicoproteína do pico da superfície é de suma importância para a ligação dos receptores nas células hospedeiras, ou seja, representa uma determinante chave da restrição do intervalo no hospedeiro (PAULES et al., 2020). A principal patogênese da infecção pelo novo coronavírus relaciona-se com o sistema respiratório direcionado principalmente a pneumonia grave, combinada com a incidência de opacidades e lesão cardíaca aguda. A ligação de um receptor expresso pelas células dos pacientes infectados é o primeiro passo da infecção viral, em seguida acontece a fusão com a membrana celular. Os pacientes infectados com o SARS-CoV2 demonstraram um maior número de leucócitos, além de achados respiratórios anormais e aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias plasmáticas (ROTHAN; BYRAREDDY, 2020).

As principais medidas de controle do novo coronavírus são baseadas principalmente no bloqueio da liberação do vírus dos hospedeiros, evitando contato com infectados por meio de isolamento social, além de higienização como medida profilática. O SARS-CoV2 por ser um vírus envelopado como influenza, HIV, raiva e outros, é composto por uma bicamada lipídica adquirida pelo vírus quando é liberado pelas células infectadas. O uso de solventes e detergentes lipídicos demonstraram inativar o SARS-CoV através de danos permeáveis aos componentes lipídicos do envelope viral. O processo de descontaminação das superfícies pelos desinfetantes ou agentes virucidas apropriados foram bem sucedidos no caso de outros vírus respiratórios como é o caso dos vírus influenza e aviária, por isso, acredita-se a mesma ação sobre o novo coronavírus. Cada estratégia é única para impedir a replicação do vírus ou interrompê-la em pontos específicos (HAMIDA; ABDUALLAH, 2020).

A resposta imunológica do indivíduo é de suma importância para controlar e eliminar infecções por CoV, como é o caso da COVID-19, assim, respostas desajustadas podem resultar em comprometimentos fisiológicos maiores. É essencial obter informações da interação entre o vírus e o sistema imunológico para conseguir reduzir os sintomas (LI et al., 2020).

Fármacos antivirais para utilização e gerenciamento do novo coronavírus humanos ainda não foram aprovados, o que representa uma intensa busca nos reforços globais que visem conter a pandemia e conseqüentemente seus sintomas, em especial, os sintomas respiratórios (GORDON et al., 2020). A única opção disponível é o uso de drogas antivirais de amplo espectro, como é o caso dos análogos de Nucleosídeo e também inibidores da protease do HIV, estes podem atenuar a infecção pelo vírus até que surja um antiviral específico (ROTHAN; BYRAREDDY, 2020). Existe uma grande diversidade de infecções por agentes virais sem nenhum tratamento eficaz ou vacina, tornando-se um problema direto para a população, principalmente na sobrevivência de indivíduos imunocomprometidos. Dessa forma, é válido ressaltar que as plantas medicinais ricas em substâncias com potencial terapêutico podem e devem ser utilizadas como fonte de ativos antivirais.

3.3 Saponinas

As saponinas são fitoquímicos de ampla distribuição no reino vegetal. Na sua estrutura molecular há uma região lipofílica, composta pelo triterpeno ou esteroide, e outra região hidrofílica, composta de açúcar, a união dessas estruturas mantém seu caráter anfifílico, tendo uma ação detergente e emulsificante (SIMÕES et al., 2016). Essas características proporcionam a capacidade de formar espuma abundante em meio aquoso (KREGIEL et al., 2017). Por possuir tal caráter, as saponinas conseguem formar complexos com esteroides, colesterol, proteínas e fosfolipídios de membrana, desempenhando atividades farmacológicas, alterando sua permeabilidade e causando sua destruição (SIMÕES et al., 2016). Já a propriedade surfactante permite reduzir a tensão superficial em meios aquosos, além disso, auxilia na interação com as membranas biológicas (BOTTGER et al., 2012).

Em meios aquosos as saponinas tem a capacidade de se alinhar verticalmente na superfície com suas regiões hidrofóbicas orientadas para longe da água, reduzindo a tensão superficial, e então conseguem produzir espuma. Esses fitoquímicos são estáveis em uma gama de parâmetros ambientais, dentre eles: pH, força iônica e temperatura. Mostram também as propriedades únicas de agentes espumantes e emulsificantes, por isso, estão sendo aplicadas em preparações de hormônios esteroides e aditivos alimentares, com ações surfactantes não iônicos (KREGIEL et al., 2017).

Por serem tensoativos naturais as saponinas encontram-se com frequência nos setores industriais, estas conseguem aumentar a lipossolubilidade de fármacos, interferir na farmacocinética da absorção, além disso, vem sendo utilizadas como adjuvante para

umentar a resposta imunológica (SIMÕES et al., 2016). As saponinas detêm uma alta atividade sobre a superfície devido sua combinação estrutural, dessa forma, consegue ser um detergente natural, agente estabilizante e emulsificante em cosméticos e produtos de limpeza (AHUMADA et al., 2016).

3.4 Classificação das saponinas

As saponinas podem ser classificadas por meio do núcleo fundamental da aglicona, neste caso, são subdivididas em saponinas esteroides e triterpênicas, ou podem ser classificadas também pelo seu caráter ácido, básico ou neutro. O caráter ácido é proveniente de um grupamento carboxila, já o caráter básico decorre da presença de nitrogênio. Outra classificação que pode ser atribuída às saponinas refere-se ao número de cadeias de açúcares ligadas na aglicona, estas incluem as saponinas monodesmósídicas, bidesmósídicas e em menor proporção as tridesmósídicas. As saponinas esteroides neutras são encontradas quase exclusivamente em monocotiledôneas, em especial nas famílias Liliaceae, Dioscoreaceae e Agavaceae, já as saponinas esteroides básicas estão em maior abundância no gênero *Solanum*, pertencente à família Solanaceae. Enquanto as saponinas triterpênicas são as mais frequentemente encontradas na natureza, em sua maioria nas plantas dicotiledôneas, destacando-se as famílias Sapindaceae, Hippocastanaceae, Sapotaceae, Polygalaceae, Caryophyllaceae, Primulaceae e Araliaceae (SIMÕES et al., 2016).

3.5 Atividades biológicas das saponinas

Várias atividades biológicas já foram descritas para as saponinas, dentre elas: hipocolesterolemiante, por meio do aumento da excreção de colesterol, e eliminação fecal de ácidos biliares; anti-inflamatória, estimulando a produção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e glicocorticoides; antiedematogênica, modulando a permeabilidade vascular, e inibindo algumas enzimas lisossomais; prevenção e tratamento de tumores, através da indução apoptótica, autofagia e retardação da angiogênese (SIMÕES et al., 2016). Atividade antimicrobiana, agindo principalmente pela afinidade da aglicona com o colesterol da membrana celular, causando alterações e, conseqüentemente, impedindo a infecção pelo microrganismo nas células; atividade hepatoprotetora, devido a melhora do estresse oxidativo e da supressão, proporcionando a integridade e o funcionamento dos hepatócitos; atividade imunoadjuvante, devido sua estrutura anfifílica, os radicais aglicona e açúcares ramificados desempenham papéis cruciais no estímulo do sistema imunológico. Tem a capacidade de modular a imunidade, dessa forma, aumenta a captação de antígenos e estimulando a produção de linfócitos T citotóxicos (Th1) e de citocinas (Th2) em resposta a diferentes antígenos (FLECK et al., 2019). Além disso, verifica-se a ação das saponinas ao aumentar a resposta imune perante antígenos (KREGIEL et al., 2017).

E nos últimos anos, houve uma intensificação em estudos para avaliação de sua atividade antiviral (SIMÕES et al., 2016). A ação antiviral pode ser explicada por diferentes mecanismos, dentre eles: inibição da infecção nas células hospedeiras, através de modificações nas proteínas da membrana celular e impedindo a ligação de receptores virais (FLECK et al., 2019).

Assim como descreveu Kregiel et al., (2017) é necessário conhecer as propriedades físico-químicas e biológicas, bem como informações sobre a composição das saponinas, sejam elas qualitativas e quantitativas. Ao elucidar suas características pode-se aplicá-las de maneira eficiente e segura nas formulações. Além das propriedades citadas anteriormente já foram comprovadas também atividades inseticida, anti-helmíntica e antifúngica. Suas ações farmacológicas podem desempenhar um fundamental papel na busca por métodos alternativos, além da possibilidade de servirem como protótipos na descoberta de novos fármacos e análogos promissores para aplicação *in vivo*.

3.5.1 Atividade antiviral das saponinas

Os estudos De Groot e Müller-Goymann (2016) mostram que as saponinas *triterpênicas* de *Sargentodoxa cuneata* (*Lardizabalaceae*), planta chinesa inibe a síntese da proteína do capsídeo viral do vírus da herpes simples 1 (HSV1), já a *Thinouia coriacea* (*Sapindaceae*) planta brasileira, apresentam atividade antiviral contra o mesmo, inibindo a síntese do DNA. Enquanto a atividade antiviral da saponina *triterpênica* de *Anagallis arvensis* (*Primulaceae*) inibe a replicação do HSV1 e do poliovírus do tipo 2, sendo demonstrado por uma redução na produção do vírus e inibição dos efeitos citopáticos. A saponina arganina C, extraída dos frutos de *Tieghemella heckelii* (*Sapotaceae*), exibe atividade antiviral contra o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) ao inibir a entrada do vírus nas células. Além disso, as sementes de *Aesculus chinensis* (*Sapindaceae*) mostraram-se conter saponinas *triterpênicas* que possuem atividade inibitória contra a protease do HIV-1.

Extratos de *Quillaja saponaria* mostraram-se efetivos na ação antiviral contra o vírus herpes simples tipo 1, vírus vaccinia, vírus da imunodeficiência humana 1 e 2, vírus varicela zoster, rotavírus rhesus (RRV) e reovírus. Um desses extratos era aquoso purificado, consistindo em 65% de saponinas e outro Vax seiva, obtido por uma purificação adicional contendo teor de saponina maior que 90%. Concentrações muito baixas dos extratos foi capaz de impedir que o vírus infectasse as células hospedeiras, além disso, conseguiu manter sua atividade bloqueadora e interromper a ligação do vírus às células por até 16 horas após sua remoção do meio de cultura. A forte ação antiviral desses extratos ricos em saponinas pode ser explicada devido a modificação na membrana celular e à afinidade da porção aglicona com o colesterol da mesma. Consequentemente, sem o colesterol, a fluidez da membrana celular aumenta, fazendo com que ela esteja além do controle das

atividades enzimáticas. Assim, as saponinas conseguem agir nas proteínas celulares, impedindo a ligação específica dos receptores virais (FLECK et al., 2019).

Saponinas triterpenóides do tipo oleanano extraídas das raízes de *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. mostraram frações com boa atividade antiviral. Os testes comprovaram inibição de vírus influenza A / WSN / 33 (H1N1) em células MDCK. Ademais, foi avaliado sua ação anti-HIV, na qual também se mostrou positiva através dos estudos experimentais (SONG et al., 2014).

Por meio de ensaios de inibição do efeito citopático e diminuição do número de placas em lise, Troian (2019) avaliou a capacidade viral das saponinas perante o vírus da Febre Amarela (YFV) e ao vírus Chikungunya (CHIKV), por meio de frações purificadas de *Quillaja brasiliensis*. Os testes evidenciaram ausência de atividade frente ao vírus da Febre Amarela, mas revelou ser eficaz ao inibir a replicação do vírus Chikungunya, tendo como percentuais de 95 a 97% de inibição nas duas frações utilizadas pelo estudo. Apesar de não ter sido comprovada ação sobre o YFV as saponinas, segundo o estudo, mostram-se promissoras agentes antivirais. É necessário elucidar os mecanismos que possam auxiliar na compreensão de como essas substâncias atuam sobre a replicação viral.

3.6 Plantas medicinais ricas em saponinas

Várias plantas medicinais já foram catalogadas com a presença de saponinas. São encontradas com maior recorrência na literatura: Alcaçuz, Ginseng, Quilaia. O estudo de Fernandes et al., (2019), por exemplo, demonstra algumas espécies que possuem saponinas em sua composição. Enquanto Simões et al., (2016) e Kregiel et al., (2017) identificaram outras espécies que contém essa classe de substâncias. Essas plantas medicinais encontradas na literatura ricas em saponinas estão expostas na Tabela 1. Algumas leguminosas como ervilha, soja, feijão também são ricas fontes de saponinas triterpenóides (KREGIEL et al., 2017).

Autor	Plantas com saponinas
FERNANDES et al., (2019)	Alcaçuz Aroeira Barbatimão Calêndula Tribulus terrestris
KREGIEL et al., (2017)	Alcaçuz Alfafa Castanha da Índia Feno grego Ginseng Quilaia Mojave yucca Mosto de sabão Salsaparrilha

SIMÕES et al., (2016)	Alcaçuz Centela Ginseng Quilaia
-----------------------	--

Tabela 1. Plantas medicinais ricas em saponinas

Fonte: Dados da pesquisa, 2020

3.6.1 Espécies ricas em saponinas com atividade antiviral

Estudos experimentais já demonstraram ação antiviral de várias espécies, estas estão expostas na Tabela 2. Como já foi possível elucidar várias características e propriedades das saponinas, facilita-se a investigação dessas substâncias em pesquisas posteriores para avaliação em outras cepas. Acredita-se que essas espécies podem também possivelmente conter efetividade contra o COVID-19, e para isso são necessários estudos experimentais *in vitro* que avaliem essa atividade sobre o COVID-19, ademais, em outros vírus envelopados e não envelopados. Dessa forma, ao correlacionar os mecanismos de ação das saponinas com possíveis alvos antivirais do COVID-19, esse estudo tende a contribuir no desenvolvimento de pesquisas posteriores.

Autor	Família	Espécie
FLECK et al., (2019)	<u>Quillajaceae</u>	<i>Quillaja saponaria</i>
DE GROOT; MULLER GOYMANN, (2016)	Lardizabalaceae Sapindaceae Primulaceae Sapotaceae Sapindaceae	<i>Sargentodoxa cuneata</i> <i>Thinouia coriacea</i> <i>Anagallis arvensis</i> <i>Tieghemella heckelii</i> <i>Aesculus chinensis</i>
SIMÕES et al., (2016)	<u>Fabaceae</u> Primulaceae Rubiaceae Apocynaceae Asteraceae <u>Apiaceae</u>	<i>Glycyrrhiza glabra</i> <i>Anagallis arvensis</i> <i>Guettarda platypoda</i> <i>Gymnema sylvestre</i> <i>Calendula arvensis</i> <i>Bupleurum falcatum</i>
SONG et al., (2014)	<u>Fabaceae</u>	<i>Glycyrrhiza uralensis</i>
KAZIYAMA et al., (2012)	<u>Solanaceae</u>	<i>Solanum paniculatum</i>

Tabela 2. Espécies ricas em saponinas com atividade antiviral

Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

3.7 Possíveis alvos antivirais das saponinas frente a COVID-19

As saponinas conseguem agir em diferentes alvos nos vírus, como já foi comprovado por vários estudos. Seus mecanismos de ação incluem inibição da: síntese do DNA, produção da proteína do capsídeo viral, replicação, entrada do vírus nas células e atividade contra a protease (DE GROOT; MÜLLER-GOYMANN, 2016). Além de impedir a ligação específica dos receptores virais e fazer modificação na membrana celular (FLECK et al.,

2019). Acredita-se que essas ações também possam possivelmente ser aplicadas contra o SARS-CoV2.

Estudos já demonstraram que a glicoproteína do pico da superfície do novo coronavírus é de suma importância para a ligação dos receptores nas células hospedeiras (PAULES et al., 2020). Sendo assim, ao inibir a síntese da proteína do capsídeo viral, haveria restrição de receptores no hospedeiro, retardando sua egressão. Já os outros mecanismos antivirais desses fitoquímicos impediriam que o patógeno infectasse novas células e seu ciclo viral seria afetado negativamente.

Outro mecanismo de ação que pode ser descrito a partir da literatura, é que as saponinas possam impedir que o vírus infecte as células hospedeiras, mantendo sua atividade bloqueadora por horas, e interrompendo a ligação do vírus às células (FLECK et al., 2019). Esse processo auxiliaria na inibição da disseminação rápida da COVID-19, já que esse é um dos problemas mais agravantes, dessa forma, amenizaria a superlotação dos sistemas de saúde.

As saponinas conseguem também fazer modificação na membrana celular dos vírus, devido à afinidade da porção aglicona com o colesterol, conseqüentemente, sem o colesterol, a fluidez da membrana celular aumenta fazendo com que ela esteja além do controle das atividades enzimáticas (FLECK et al., 2019). Como o SARS-CoV2 é envolto por uma membrana lipídica que protege o seu material genético, ao interagir com os lipídios da membrana possivelmente as saponinas conseguiriam rompê-la, assim, as proteínas e outros componentes virais seriam extravasados, inviabilizando sua sobrevivência, já que sem essas proteínas o vírus não consegue penetrar nas células. Além disso, o sabão e compostos detergentes mostram-se aliados no combate da propagação da COVID-19, devido suas estruturas com regiões hidrófila e lipófila, as saponinas teriam a mesma eficácia.

Por possuir atividade imunocoadjuvante as saponinas desempenham papéis cruciais no estímulo do sistema imunológico (FLECK et al., 2019). Além de aumentar a resposta imune perante antígenos (KREGIEL et al., 2017). Esse mecanismo auxiliaria o organismo na eliminação do SARS-CoV2, uma vez que pacientes com sistemas desajustados tem sintomas mais graves da infecção, e isso favoreceria principalmente pacientes imunocomprometidos.

Estudos já demonstraram efetividade de extratos naturais contra o novo coronavírus, Tsai et al., (2020) avaliaram tal ação e comprovou a efetivamente na infecção das células. E, acredita-se que as saponinas possivelmente detenham grande efetividade. Sendo a natureza rica em compostos com atividades farmacológicas é necessário avaliar outros componentes bioativos que possam ter atividades contra o vírus em questão, as saponinas com suas características químicas, estruturais e biológicas são promissoras, nesse sentido.

3.8 Detecção, extração e elucidação de saponinas

A detecção de saponinas nas drogas vegetais pode ser realizada por meio de propriedades químicas e físico-químicas, através do índice de espuma persistente, índice afrosimétrico, ação hemolítica ou pelo perfil cromatográfico. Sua extração ocorre com solventes geralmente de caráter polar, dentre eles: álcoois, etanol ou metanol, esse processo pode ocorrer por meio dos processos extrativos de decocção, maceração, percolação ou sob refluxo. Enquanto seu isolamento pode ser feito através de cromatografia, metilação, acetilação, benzoilação e outros. Já para elucidação desses metabólitos secundários são imprescindíveis métodos espectrofotométricos, espectrometria de massas e a espectrometria de ressonância nuclear (RMN), além de técnicas bidimensionais (SIMÕES et al., 2016). Essas metodologias são essenciais em estudos que visem a obtenção de saponinas para avaliação de suas propriedades.

4 | CONCLUSÃO

Assim como o as saponinas tem ação sobre vários vírus, há uma possibilidade também de ação sobre o novo coronavírus. Suas características estruturais e suas propriedades biológicas podem possivelmente retardar os mecanismos essenciais do vírus. Em consonância, esses metabólitos já demonstraram ação sobre o aumento da resposta imunológica, que auxiliaria mesmo que como coadjuvante em tratamentos. Ademais, como as saponinas já são empregadas com recorrência na indústria, tem seu acesso facilitado em novas pesquisas. Algumas de suas propriedades já estão bem definidas, o que otimizaria na busca por terapias alternativas. Então, faz-se necessário avaliar a eficiência dessas substâncias em outros patógenos, como é o caso do SARS-CoV2.

Estudos qualitativos, quantitativos e *in vitro* devem ser feitos para que se possa avaliar o potencial antiviral das saponinas sobre o novo coronavírus, tendo em vista o cenário atual da pandemia e a busca por meios que possam prevenir, auxiliar tratamentos, ou até mesmo, reduzir os sintomas. Além disso, essa classe de metabólitos secundários atua com outras ações farmacológicas, o que as torna ainda mais promissoras.

REFERÊNCIAS

AHUMADA, Andrés et al. **Saponinas de quinua (*Chenopodium quinoa* Willd.): un subproducto con alto potencial biológico.** Revista Colombiana de Ciências Químico Farmacêuticas., Bogotá, v. 45, n. 3, p. 438-469, Dec. 2016.

BOTELHO, L. L. R.; CUNHA, C. C. de A.; MACEDO, M. **O MÉTODO DA REVISÃO INTEGRATIVA NOS ESTUDOS ORGANIZACIONAIS.** Gestão E Sociedade, v. 5, n. 11, p. 121-136, 2011.

BÖTTGER, Stefan; HOFMANN, Katja; MELZIG, Matthias F. **Saponinas podem perturbar as membranas biológicas e reduzir a tensão superficial de soluções aquosas: uma correlação?**. Química biológica e medicinal, v. 20, n. 9, p. 2822-2828, 2012.

CHAVES, Tânia do Socorro Souza; BELLEI, Nancy Cristina Junqueira. **SARS-COV-2, o novo Coronavírus**. Revista de Medicina, v. 99, n. 1, p. i-iv, 2020.

DE ALMEIDA RODRIGUES, Tayronne et al. **A VALORIZAÇÃO DAS PLANTAS MEDICINAIS COMO ALTERNATIVA À SAÚDE: UM ESTUDO ETNOBOTÂNICO**. Revista Ibero-Americana de Ciências Ambientais, v. 11, n. 1, 2020.

DE GROOT, Carolin; MÜLLER-GOYMANN, Christel C. **Saponin interactions with model membrane systems–Langmuir monolayer studies, hemolysis and formation of ISCOMs**. Planta medica, v. 82, n. 18, p. 1496-1512, 2016.

DUARTE, Alisson Martins et al. **SABERES E PRÁTICAS POPULARES NO USO DE PLANTAS MEDICINAIS EM ESPAÇO URBANO NO PLANALTO SUL CATARINENSE**. Revista Brasileira de Agroecologia, v. 15, n. 1, p. 28, 2020.

FERNANDES, Barbara Ferreira et al. **ESTUDO ETNOFARMACOLÓGICO DAS PLANTAS MEDICINAIS COM PRESENÇA DE SAPONINAS E SUA IMPORTÂNCIA MEDICINAL**. Revista da Saúde da AJES, v. 5, n. 9, 2019.

FLECK, Juliane Deise et al. **Saponins from Quillaja saponaria and Quillaja brasiliensis: particular chemical characteristics and biological activities**. Molecules, v. 24, n. 1, p. 171, 2019.

GORDON, Calvin J. et al. **O composto antiviral remdesivir inibe fortemente a RNA polimerase dependente de RNA do coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio**. Jornal de Química Biológica, p. jbc. AC120. 013056, 2020.

GUPTA, Manoj Kumar et al. **Abordagens in-silico para detectar inibidores do canal iônico da proteína do envelope do coronavírus da síndrome respiratória aguda humana**. Journal of Biomolecular Structure and Dynamics, n. recém aceito, p. 1-17, 2020.

HEMIDA, Maged Gomaa; ABDUALLAH, Mohammed M. Ba. **The SARS-CoV-2 outbreak from a one health perspective**. One Health, p. 100-127, 2020.

HUANG, Chaolin et al. **Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China**. The Lancet, v. 395, n. 10223, p. 497-506, 2020.

KAZIYAMA, V.M.; FERNANDES, M.J.B.; SIMONI, I.C. **Atividade antiviral de extratos de plantas medicinais disponíveis comercialmente frente aos herpesvírus suíno e bovino**. Revista brasileira de plantas medicinais, Botucatu, v. 14, n. 3, p. 522-528, 2012.

KREGIEL, Dorota et al. **Saponin-based, biological-active surfactants from plants**. Application and characterization of surfactants, p. 183-205, 2017.

LANA, Raquel Martins et al. **Emergência do novo coronavírus (SARS-CoV-2) e o papel de uma vigilância nacional em saúde oportuna e efetiva**. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 36, n. 3, e 00019620, 2020.

LI, Geng et al. **Coronavirus infections and immune responses**. Journal of medical virology, v. 92, n. 4, p. 424-432, 2020.

MENDES, Karina Dal Sasso; SILVEIRA, Renata Cristina de Campos Pereira; GALVAO, Cristina Maria. **Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem**. Texto contexto - enferm., Florianópolis, v. 17, n. 4, p. 758-764, Dec. 2008.

PAULES, Catharine I.; MARSTON, Hilary D.; FAUCI, **Anthony S. Coronavirus infections—more than just the common cold.** *Jama*, v. 323, n. 8, p. 707-708, 2020.

ROTHAN, Hussin A.; BYRAREDDY, Siddappa N. **The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak.** *Journal of autoimmunity*, p. 102433, 2020.

SCHOEMAN, D., FIEIDING, B. C. **Coronavirus envelope protein: current knowledge.** *Virology journal*, v. 16, n. 1, p. 69-90, 2019.

SIMÕES, Cláudia Maria Oliveira et al. **Farmacognosia: do produto natural ao medicamento.** Artmed Editora, 2016.

SONG, Wei et al. **Uralsaponins M–Y, Antiviral Triterpenoid Saponins from the Roots of Glycyrrhiza uralensis.** *Journal of Natural Products*, v. 77, n.7, p. 1632-1643, 2014.

TROIAN, Eduardo Artur. **AVALIAÇÃO DE ATIVIDADE ANTIVIRAL DE DUAS FRAÇÕES DE SAPONINAS DE QUILLAJA SPP. FRENTE À ARBOVÍRUS E FORMULAÇÃO DE MATRIZES ISCOM.** Dissertação (Mestrado) - UNIVERSIDADE FEEVALE, Novo Hamburgo. 84f. 2019.

TSAI, Yu-Chi et al. **Ação antiviral da triptotrina isolada da folha de Strobilanthes cusia contra o coronavírus humano NL63.** *Biomoléculas*, v. 10, n. 3, p. 366, 2020.

WU, Fan et al. **A new coronavirus associated with human respiratory disease in China.** *Nature*, v. 579, n. 7798, p. 265-269, 2020.

O SURTO PANDÊMICO E A TRANSMISSIBILIDADE DO CORONAVIRUS E SEU ALTO ÍNDICE DE MORTALIDADE

Data de aceite: 01/08/2020

Data de submissão: 23/04/2020

Naciney Braga Rezak

Enfermeiro Pela Universidade José do Rosário Vellano -Unifenas -Alfenas-Mg e Especialista em Enfermagem em Uti Pela Atualiza-Salvador -Ba
Salvador -Ba

<http://lattes.cnpq.br/8411103883884502>

RESUMO: Este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão de literatura relatando o histórico do surto pandêmico no mundo, demonstrando o alto índice de transmissibilidade do coronavírus e sua taxa de letalidade baixa quando não associada a doenças crônicas. Sendo assim, foram selecionados 26 artigos e, após a leitura, foi evidenciado que a população exposta ao Covid -19 que possui doenças preexistentes como: hipertensão, doenças cardíacas, cerebrovasculares e diabetes, favorece o aumento da letalidade e consequentemente da mortalidade na população exposta. Contudo, foi identificado que as precauções de controle da transmissão do COVID-19 foi intensificada em todos países, por meio de medidas de contenção como o distanciamento social, evitando sair de casa e

a e até mesmo uma boa prática de higiene das mãos com o intuito de interromper ou retardar a propagação de uma doença contagiosa e sua alta taxa de mortalidade.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19, Transmissibilidade, letalidade, coronavírus, doença

THE PANDEMIC OUTBREAK AND THE TRANSMISSIBILITY OF THE CORONAVIRUS AND ITS HIGH MORTALITY INDEX

ABSTRACT: This study aimed to conduct a literature review reporting the history of the pandemic outbreak in the world, demonstrating the high rate of transmittability of the coronavirus and its low lethality rate when not associated with chronic diseases. Thus, 26 articles were selected and, after reading, it was evidenced that the population exposed to Covid -19, which has pre-existing diseases such as: hypertension, cardiac, cerebrovascular diseases and diabetes, favors the increase in lethality and, consequently, mortality in the exposed population. However, it was identified that the precautions to control the transmission of COVID-19 were intensified in all countries, through containment measures such as social distance, avoiding leaving the house and and even good hand hygiene practice in

order to stop or delay the spread of a contagious disease and its high mortality rate.

KEYWORDS: COVID-19, Transmissibility, lethality, coronavirus, diseases.

INTRODUÇÃO

Os vírus respiratórios são transmitidos por três vias de transmissão diferentes: contato, o tamanho da população hospedeira, a densidade, o status imunológico, a estrutura etária e as taxas de contato afetam os padrões de transmissão de vírus que causam infecções agudas predominantemente autolimitadas, como os vírus respiratórios.⁸ Coronavírus são RNA vírus causadores de infecções respiratórias em uma variedade de animais, incluindo aves e mamíferos. 5 Sete coronavírus são reconhecidos como patógenos em humanos. Os coronavírus sazonais estão em geral associados a síndromes gripais. Nos últimos 20 anos, dois deles foram responsáveis por epidemias mais virulentas da síndrome respiratória aguda grave (SRAG). Uma epidemia de SARS que surgiu em Hong Kong (China), em 2003, com letalidade de aproximadamente 10%¹⁷ e uma síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) que emergiu na Arábia Saudita em 2012 com letalidade de cerca de 30%. Ambos fazem parte da lista de doenças prioritárias para pesquisa e desenvolvimento em contexto de emergência¹⁸. A doença de coronavírus 2019 (COVID-19) é uma doença infecciosa humana recém-emergente associada a dificuldade respiratória grave. Em dezembro de 2019, uma série de casos de pneumonia de causa desconhecida foram relatados em Wuhan, na província de Hubei, na China. Um novo coronavírus (2019-nCov) foi identificado a partir do líquido de lavagem broncoalveolar de um 19; posteriormente, foi renomeado para coronavírus 2 como síndrome respiratória aguda grave (SARS CoV-2) pelo Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus.² Como humano-a-humano transmissão aumentou rapidamente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) classificou o COVID 19 casos de pandemia em 12 de março de 2020.²⁰ Este vírus já infectou centenas de milhares de pessoas e levou a dezenas de milhares de mortes, com os números ainda subindo rapidamente até o momento em que este artigo foi escrito, afetando essencialmente todos os países do mundo.²¹ Apesar das muitas incertezas sobre a epidemiologia e os reservatórios da síndrome respiratória aguda grave (SARS) e da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS), os morcegos foram identificados como os reservatórios mais prováveis, enquanto os civetas das palmeiras (*Paguma larvata*)⁷ e os camelos dromedários (*Camelus dromedarius*)^{9.1} atuam como hospedeiros intermediários antes da disseminação para seres humanos^{6.3.13}. Ambas as doenças causaram problemas de saúde em todo o mundo, afetando 27 países e causando centenas de mortes em 2002 (SARS) e 2012 (MERS), agravadas pela transmissão nosocomial ou pelos membros da família¹⁶. Vírus respiratórios podem infectar o trato superior, nariz e garganta, onde tendem a ser altamente contagiosos, ou o trato respiratório inferior, traqueia e pulmões,

onde se espalham com menor facilidade, mas de maneira mais mortal. O SARS-CoV-2 uniu essas duas habilidades. Além disso, o vírus utiliza um mecanismo de entrada nas células que depende de uma proteína de superfície encontrada nas células de mucosa do trato respiratório superior, além de várias outras no organismo ²⁴, o que lhe confere uma infectividade muito alta. O vírus mantém sua infectividade fora do corpo humano por um tempo relativamente longo, favorecendo a transmissão. Em superfícies como plástico e metal chegam a resistir por até três dias, em papel e em aerossóis por algumas horas ¹⁴. Daí o alarme: uma doença potencialmente perigosa se juntou à alta capacidade de infectar seres humanos. Sumariamente, ainda é desconhecida a evolução viral e patogenicidade do 2019-nCoV. Embora com letalidade baixa em torno de 3%, a transmissibilidade se apresenta alta.²⁶ A transmissão de COVID-19 de humano para humano ocorre quando os indivíduos estão no estágio de incubação ou apresentando sintomas, enquanto alguns permanecem contagiosos enquanto permanecem assintomáticos. Acredita-se que a transmissão ocorra através do contato com superfícies infectadas (pele com pele, contato com objetos inanimados infectados) e, em seguida, mediando a infecção por COVID-19 pela boca, nariz ou olhos. A transmissão também pode ocorrer pela inalação do vírus expirado nas gotículas respiratórias. Foi relatado que os vírus infecciosos, incluindo o coronavírus, podem sobreviver por longos períodos fora do organismo hospedeiro.¹⁵ A partir de dados de março de 2020, conclui-se que a letalidade da Covid-19 estava em aproximadamente 2%, em média. Considerando que a gripe aviária (H5N1) tem letalidade de quase 60%, e que a velha conhecida dos brasileiros, a febre amarela, mata 7 % dos infectados e a gripe sazonal, algo em torno de 0,1% dos infectados, averigua-se uma letalidade baixa para a Covid-19.⁴ Porém, o problema não é a letalidade, mas a morbidade. Quase 5% das infecções terão um quadro grave curso com síndrome do desconforto respiratório agudo, hemorragia pulmonar, linfopenia grave, insuficiência renal falência, choque circulatório e falência múltipla. Os índices de letalidade por faixa etária em Itália (1.625 casos) e China (1.023 casos) diferiram substancialmente 7,2% e 2,3%, respectivamente, o que pode parcialmente explicada pela distribuição da idade mais avançada Itália, bem como a presença de mais comorbidades entre os italianos.¹² Um quarto a metade dos pacientes com COVID-19 tem condições crônicas, principalmente cardiovasculares (DCV) e doenças cerebrovasculares, que aumentam o risco de curso grave de doença e morte. Uma meta-análise de seis estudos realizados na China, incluindo 1.527 pacientes COVID-19, avaliou a prevalência de DCV e relataram as seguintes proporções: hipertensão, 17,1%; doenças cardíacas e cerebrovasculares, 16,4%; e diabetes, 9,7%.¹¹ Outro estudo com 44.672 confirmados casos de COVID-19 na China demonstraram preexistência comorbidades, como DCV (10,5%), diabetes (7,3%), e hipertensão arterial (6%), relacionada à letalidade taxa de 2,3% .²² Várias publicações alertaram para a necessidade de medidas de contenção, 10-25 com foco principalmente em distanciamento (definido como um conjunto de ações destinadas a interromper ou retardar a propagação de uma doença contagiosa,

como mantendo distância de outras pessoas e evitando sair de casa) e higiene das mãos (incluindo lavar as mãos com água e sabão e higienizar as mãos com soluções alcoólicas).

23 Este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão de literatura relatando o histórico do surto pandêmico no mundo, demonstrando o alto índice de transmissibilidade do coronavírus e sua taxa de letalidade baixa quando não associada a doenças crônicas. Sendo assim, foram selecionados 26 artigos e, após a leitura, foi evidenciado que a população exposta ao Covid -19 que possui doenças preexistentes como: hipertensão, doenças cardíacas, cerebrovasculares e diabetes, favorece o aumento da letalidade e conseqüentemente da mortalidade na população exposta. Contudo, foi identificado que as precauções de controle da transmissão do COVID-19 foi intensificada em todos países, por meio de medidas de contenção como o distanciamento social, evitando sair de casa e a e até mesmo uma boa pratica de higiene das mãos com o intuito de interromper ou retardar a propagação de uma doença contagiosa e sua alta taxa de mortalidade.

REFERÊNCIAS

Alagaili AN, Briese T, Mishra N, Kapoor V, Sameroff SC, Burbelo PD, et al. **Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in dromedary camels in Saudi Arabia.** MBio. 2014.

Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of, V., The Species Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus: Classifying 2019-nCoV and Naming It SARS-CoV-2. Nat. Microbiol. 2020, 5, 536-544.

Cui J, Li F, Shi ZL. **Origin and evolution of pathogenic coronaviruses.** Nat Rev Microbiol. 2019.

CDC, 2020. 2019-2020 U.S. **Flu Season: Preliminary Burden Estimates.** Disponível em: <https://www.cdc.gov/flu/about/burden/preliminary-in-season-estimates.htm>. (Acessado em: 24 mar. 2020).

Fehr AR, Perlman S. **Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis.** Methods Mol Biol 2015; 1282:1-23.

Ge XY, Yang WH, Zhou JH, Li B, Zhang W, Shi ZL, et al. **Detection of *alpha* and *betacoronaviruses* in rodents from Yunnan, China.** Virol J. 2017; 14:98.

Guan Y, Zheng BJ, He YQ, Liu XL, Zhuang ZX, Cheung CL, et al. **Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China.** Science. 2003;302(5643):276-8.

Hu H, Nigmatulina K, Eckhoff P. **The scaling of contact rates with population density for the infectious disease models.** Math Biosci. 2013;244(2):125-134.

Hemida MG, Perera RA, Wang P, Alhammadi MA, Siu LY, Li M, et al. **Middle East Respiratory Syndrome (MERS) coronavirus seroprevalence in domestic livestock in Saudi Arabia, 2010 to 2013.** Euro Surveill. 2013;18(50):20659.

Kickbusch I, Leung G. **Response to the emerging novel coronavirus outbreak.** BMJ. 2020;368:m406

Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang et al, **Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China.** Clin Res Cardiol. 2020 Mar 11. DOI: 10.1007/s00392-020-01626-9.

Onder G, Rezza G, Brusaferro S. **Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy.** JAMA. 23 março 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.4683.

Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y, et al. **From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the Spotlight.** Viruses. 2019;11(1):59.

VAN DOREMALEN, N., BUSHMAKER, T., MORRIS, D. H. et al. **Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1.** The New England Journal of Medicine, 2020. Disponível em: <https://www.doi.org/10.1056/NEJMc2004973>.

Weber, D. J.; Rutala, W. A.; Fischer, W. A.; Kanamori, H.; Sickbert-Bennett, E. E. **Emerging infectious diseases: Focus on infection control issues for novel coronaviruses (Severe Acute Respiratory Syndrome-CoV and Middle East Respiratory SyndromeCoV), hemorrhagic fever viruses (Lassa and Ebola), and highly pathogenic avian influenza viruses, A(H5N1) and A(H7N9).** Am. J. Infect. Control 2016, 44 (5), E91–E100. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. **SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses.** Nat Rev Microbiol. 2016;14(8):523-34.

World Health Organization. **Severe acute respiratory syndrome (SARS).** Disponível em: <https://www.who.int/csr/sars/en/> (acessado em 03/Fev/2020).

World Health Organization. **Prioritizing diseases for research and development in emergency contexts.** Disponível em: <https://www.who.int/activities/prioritizing-diseases-for-research-anddevelopment-in-emergency-contexts> (acessado em 29/Jan/2020).

Wu, F.; Zhao, S.; Yu, B.; Chen, Y. M.; Wang, W.; Song, Z. G.; Hu, Y.; Tao, Z. W.; Tian, J. H.; Pei, Y. Y.; Yuan, M. L.; Zhang, Y. L.; Dai, F. H.; Liu, Y.; Wang, Q. M.; Zheng, J. J.; Xu, L.; Holmes, E. C.; Zhang, Y. Z., **A New Coronavirus Associated with Human Respiratory Disease in China.** Nature 2020, 579, 265-269.

WHO, **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Situation Report - 52.** Disponível em : https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situationreports/20200312-sitrep-52covid-19.pdf?sfvrsn=e2bfc9c0_4. (acessado 15/abril/2020).

World Health Organization: Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novelcoronavirus-2019>(acessado em 23/março/ 2020).

Wu Z, McGoogan JM. **Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention.** JAMA.2020.

World Health Organization. **“COVID-19”. WHO. 2020.** Disponível em: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/transcripts/who-audio-emergencies-coronaviruspress-conference-full-20mar2020.pdf>

XU, H., ZHONG, L., DENG, J. et al. **High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa.** Int J Oral Sci 12, 8 (2020). Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0074-x>. (Acessado em: 24 mar. 2020).

Xiang YT, Zhao YJ, Liu ZH, Li XH, Zhao N, Cheung T, et al. **The COVID-19 outbreak and psychiatric hospitals in China: managing challenges through mental health service reform.** Int J Biol Sci. 2020; 16:1741-4.

Zhu N, Zhang D, Wang W, Xingwang Li, Yang B, Song J, et al. **A novel Coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019.** N Eng J Med 2020; 1-7. doi: 10.1056/NEJMoa2001017

SARS-COV-2 E DENGUE: RISCO DE COINFECÇÃO E CORRELAÇÕES CLÍNICAS EM ÁREAS ENDÊMICAS

Data de aceite: 01/08/2020

Data de submissão: 05/05/2020

Bruna Silveira Barroso

Universidade Federal do Cariri – UFCA,
Faculdade de Medicina, Barbalha-CE
<http://lattes.cnpq.br/7906151160367336>

Milena Maria Felipe Girão

Universidade Federal do Cariri – UFCA,
Faculdade de Medicina, Barbalha-CE
<http://lattes.cnpq.br/9611913919032853>

Naara de Paiva Coelho

Universidade Federal do Cariri – UFCA,
Faculdade de Medicina, Barbalha-CE
<http://lattes.cnpq.br/9309156173397025>

Yuri Mota do Nascimento

Universidade Federal do Cariri – UFCA,
Faculdade de Medicina, Barbalha-CE
<http://lattes.cnpq.br/3872273375319248>

Myrna Marcionila Xenofonte Rodrigues

Universidade Federal do Cariri – UFCA,
Faculdade de Medicina, Barbalha-CE
<http://lattes.cnpq.br/0215871029647619>

Arian Santos Figueiredo

Universidade Federal do Cariri – UFCA,
Faculdade de Medicina, Barbalha-CE
<http://lattes.cnpq.br/8834591467128147>

Maria do Socorro Vieira Gadelha

Universidade Federal do Cariri - UFCA, Faculdade
de Medicina, Barbalha-CE
<http://lattes.cnpq.br/5567411295310814>

RESUMO: A doença do Coronavírus 2019 (COVID-19) é causada pela infecção do vírus SARS-CoV-2 e é transmitida entre seres humanos principalmente por meio do contato de gotículas respiratórias oriundas de pacientes doentes sintomáticos e assintomáticos. Atualmente, pela rápida disseminação do COVID-19, já presente em mais de 100 nações, foi declarado uma pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS), tornando-se uma ameaça como uma doença emergente e reemergente no mundo todo. Nas áreas endêmicas do vírus da Dengue têm sido observado a possibilidade de coinfeção entre os dois vírus e certa dificuldade na diferenciação do diagnóstico. Foi realizado um estudo de revisão bibliográfica através da literatura online no banco de dados do MS do Brasil, Google acadêmico, Sociedade Brasileira de Análises Clínicas, Biblioteca Virtual em Saúde e Public Medline. A probabilidade de coinfeção de ambos os vírus em regiões endêmicas e a semelhança em relação aos eventos fisiopatológicos da COVID-19 e a dengue tem levado a um atraso no diagnóstico clínico e no tratamento e assim uma maior disseminação do Coronavírus. Ademais, a infecção por COVID-19 pode levar a falsos positivos no rastreamento da dengue, dificultando significativamente o controle da

doença. Destarte, nas áreas endêmicas do vírus da dengue, protocolos de cuidados são necessários para a abordagem clínica de pacientes com sinais e sintomas semelhantes das duas doenças virais e com um rastreamento da dengue positivo.

PALAVRAS-CHAVE: Coronavírus, Coinfecção, Dengue, SARS-CoV-2

SARS-COV-2 E DENGUE: RISK OF COINFECTION AND CLINICAL CORRELATIONS IN ENDEMIC AREAS

ABSTRACT: Coronavirus 2019 (COVID-19) disease is caused by infection with the SARS-CoV-2 virus and is transmitted between humans mainly through the contact of respiratory droplets from symptomatic and asymptomatic sick patients. Currently, due to the rapid spread of COVID-19, already present in more than 100 nations, a pandemic has been declared by the World Health Organization (WHO), becoming a threat as an emerging and reemerging disease worldwide. In the endemic areas of the Dengue virus, the possibility of co-infection between the two viruses and a certain difficulty in differentiating the diagnosis have been observed. A bibliographic review study was carried out through online literature in the database of MS do Brasil, Google scholar, Brazilian Society of Clinical Analyzes, Virtual Health Library and Public Medline. The probability of coinfection of both viruses in endemic regions and the similarity in relation to the pathophysiological events of COVID19 and dengue has led to a delay in clinical diagnosis and treatment and thus a greater spread of the Coronavirus. In addition, COVID-19 infection can lead to false positives in the screening for dengue, significantly hindering the control of the disease. Thus, in endemic areas of the dengue virus, care protocols are necessary for the clinical approach of patients with signs and symptoms similar to the two viral diseases and with a positive dengue screening.

KEYWORDS: Coronavirus, Coinfection, Dengue, SARS-CoV-2

1 | INTRODUÇÃO

No cenário mundial, relatou-se que no final de dezembro de 2019, várias pessoas que residiam na cidade Wuhan (China) apresentavam um quadro clínico de pneumonia de causa desconhecida, estando epidemiologicamente ligados a um mercado atacadista que comercializava várias espécies de animais vivos. Após um período de investigação foi determinado que se tratava de um novo tipo de vírus da família *Coronaviridae*, relacionado à Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) e à Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS) (SAAVEDRA-VELASCO et al., 2020).

Em março de 2020, a doença por coronavírus (Cov) 2019, COVID-19, Síndrome Respiratória Aguda Grave CoV [SARS-CoV-2], foi declarada como uma pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS), alastrando-se rapidamente e impactando vários países, sendo diretamente responsável por milhares de mortes (NICKBAKHSH et al.,

2020). O primeiro caso de Doença pelo Coronavírus 2019 (COVID-19) foi confirmado no Brasil, um homem de 61 anos com histórico de viagem para Itália, região da Lombardia, sendo também o primeiro caso da América Latina. Desde então, o vírus tem se disseminado em vários estados, aumentando o número de casos e de óbitos e apresentando diferentes padrões de sazonalidade nas diferentes regiões do país (BRASIL, 2020d).

Paralelo a isso, o país continua a enfrentar várias doenças tropicais, como a dengue, e essa simultaneidade tem seus impactos (LORENZ et al., 2020). Nessa doença o paciente pode apresentar rápida evolução a um estágio mais grave, e, por isso, é de extrema necessidade que os profissionais de saúde reconheçam precocemente os sinais de alarme e realizem um monitoramento contínuo, com disponível reposição hídrica para evitar ou manejar da melhor forma o agravamento do quadro.

O número de casos da Dengue tende a aumentar no início do ano, assim como o pico do surto de COVID-19 no Brasil está previsto para ocorrer entre abril e maio, o que levanta preocupação para a coexistência de ambas (LORENZ et al., 2020). Ademais, foi observado que a faixa etária acima de 60 anos concentra 60,4% dos óbitos de dengue confirmados (BRASIL, 2020e), e que a população idosa também concentra o número de casos de COVID-19 (BRASIL, 2020d). Essas similaridades, além da clínica parecida que as duas doenças apresentam, tornam difícil a distinção entre ambas, fato comprovado em relatos de casos de SARS-CoV-2 que foram tidos como falso positivos para dengue (YAN et al., 2020).

A pandemia do COVID-19 tem o potencial de sobrecarregar o Sistema de Saúde e somado aos casos da Dengue pode não haver leitos suficientes para acomodar todos pacientes que precisam ser hospitalizados. Neste contexto, o objetivo dessa pesquisa é evidenciar possíveis semelhanças clínicas entre o COVID-19 e a Dengue analisando as interrelações, no intuito de entender os aspectos clínicos, o diagnóstico e a terapêutica diante da necessidade de capacitação técnica e científica dos profissionais da saúde frente às dificuldades enfrentadas.

2 | METODOLOGIA

Foi realizado um estudo de revisão bibliográfica através da literatura online no banco de dados do Ministério da Saúde do Brasil, Google Acadêmico, Sociedade Brasileira de Análises Clínicas, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Public Medline (PUBMED).

Na pesquisa, foram utilizados os descritores “coronavírus”, “dengue”, “coinfecção”. No cruzamento das palavras, foi utilizada a expressão booleana AND (inserção de duas palavras). Os seguintes critérios de inclusão foram adotados: (a) artigos publicados nos idiomas inglês, espanhol ou português; (b) artigos completos e disponíveis na íntegra; (c) abordavam o tema central da pesquisa, com enfoque em humanos. Como critérios de exclusão foram excluídas revisões de literatura e aqueles que não abordavam o objeto de

estudo da pesquisa.

A pesquisa foi utilizada usando os filtros para título, resumo e assunto. Cada artigo do banco de dados foi lido na íntegra e suas informações foram dispostas em uma planilha, incluindo ano de publicação, autores, bases de dados e revista ou jornal no qual foi publicado. Os dados foram compilados no programa computacional Microsoft Office Word e as informações analisadas correlacionando os parâmetros estudados. O processo de síntese dos dados foi realizado por meio de uma análise descritiva dos estudos selecionados, sendo o produto da análise apresentado de forma dissertativa.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Etiologia

Os coronavírus são membros da subfamília *Coronavirinae*, da família *Coronaviridae* e da ordem *Nidovirales*, englobando os gêneros *Alphacoronavírus*, *Betacoronavírus*, *Gammacoronavírus* e *Deltacoronavírus*. Os *Alfacoronavírus* e *Betacoronavírus* infectam apenas mamíferos, causando doenças respiratórias em humanos e gastroenterite em animais. Os *Gammacoronavírus* e *Deltacoronavírus* infectam aves, apesar de alguns deles também infectarem mamíferos (CUI et al., 2018).

Recentemente, foi detectado um coronavírus (SARS-CoV-2) com capacidade de infectar humanos. Ele é um vírus de RNA de fita simples de sentido positivo, pertencente ao gênero *Betacoronavírus*, com uma identidade de sequência de 88 a 96% de três coronavírus do tipo SARS, derivados de morcegos (bat-SL-CoVZC45, morcego-SL-CoVZXC21, RaTG13) e das cepas de coronavírus isoladas em pangolins (ROSE et al., 2020).

Ao se comparar alfa e betacoronavírus, foi identificado que o SARS-CoV-2 parece ser otimizado para ligação ao receptor humano enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2) (ANDERSEN et al., 2020). Essa enzima é altamente expressa em células epiteliais alveolares pulmonares e representa um importante portal para a infecção por SARS-CoV-2, embora os mecanismos específicos ainda sejam incertos. A expressão de ECA-2 é comumente aumentada em algumas doenças crônicas e sua distribuição tecidual possivelmente é diferente entre adultos e crianças, o que pode ser o motivo de haver diferentes gravidades e afecções em diferentes pessoas (ROSE et al., 2020).

Biswas e Sukla (2020) relataram que os mapas de gravidade de dengue e COVID-19 não se sobrepõem, isso porque é provável que ocorra, em regiões endêmicas da dengue, uma proteção cruzada para o SARS-CoV-2, pois o este compartilha semelhança antigênica com o DENV e pode reagir com os seus anticorpos específicos. Dessa forma, em pacientes que foram expostos a dengue pode resultar em uma memória imunológica preexistente para o SARS-CoV-2, na forma de anticorpos DENV e células B e T de memória, podendo

desencadear um impacto negativo na transmissão, gravidade e patogênese do SARS-CoV-2, sugerindo um achatamento na curva de aumento dos casos de COVID-19 em países endêmicos para Dengue.

A Dengue é causada por um arbovírus da família Flaviviridae, que também inclui outros vírus relevantes, como o vírus da febre amarela e vírus Zika. Esse Flavivírus possui quatro sorotipos conhecidos (1, 2, 3, 4) e um RNA de cadeia positiva, com genoma com um tamanho de aproximadamente 11 kb, cujo os produtos da tradução são poliproteínas replicativas grandes que são clivadas subsequente em 10 proteínas por proteinases de células hospedeiras e pela protease NS2B-NS3 codificada pelo vírus, para liberar as subunidades funcionais, incluindo três proteínas estruturais (capsídeo, membrana e envelope) e sete proteínas não estruturais (NS1, NS2A/B, NS3, NS4A/B e NS5). A protease NS3 confere um mecanismo catalítico ao vírus da dengue, e por ter um papel essencial em sua replicação é um alvo promissor para desenvolvimento de inibidores terapêuticos para o tratamento de Dengue (LIM et al., 2018).

3.2 Epidemiologia

No Brasil, os números de casos novos de COVID-19 seguem uma linha retilínea e progressiva, constando, atualmente, 61.888 casos e 4.205 óbitos registrados. Por sua ampla área territorial e por apresentar distintas zonas climáticas é possível reconhecer, no Brasil, diferentes padrões de sazonalidade de circulação do vírus respiratório em diferentes regiões do país (BRASIL, 2020d).

Simultaneamente, o Brasil defronta-se com um surto de dengue, e atualmente 557.750 casos prováveis foram notificados (BRASIL, 2020e). A dengue é endêmica na maioria das regiões tropicais e subtropicais, e os números dos casos costumam aumentar no início do ano devido às estações chuvosas e às altas temperaturas, com picos da infecção entre os meses de março e abril, condições que favorecem a reprodução do mosquito vetor (VON RANDOW et al., 2017). Na análise correlacional reportou que a previsão de pico do SARS-CoV-2 no Brasil deverá ocorrer entre o final do mês de abril e início de maio, quando as doenças respiratórias são mais frequentemente encontradas. Essa coincidência temporal pode implicar na emergência de dois surtos concomitantes, desencadeando risco de colapso no Sistema de Saúde do país (LORENZ et al. 2020).

Em relação ao modo de transmissão, foi demonstrado que o contato direto de pessoa para pessoa é o fator principal para a propagação de SARS-CoV-2 (BRASIL, 2020d). Paralelo a isso, a dengue é a mais prevalente doença viral transmitida por mosquitos, principalmente em regiões tropicais e subtropicais. O DENV-2 atualmente é o sorotipo predominante no país, sendo o mais detectado nas Regiões Centro-Oeste, Sudeste, Sul e Norte, sendo o sorotipo DENV-1, no entanto, o mais predominante na região Nordeste (BRASIL, 2020e). A transmissão ocorre pela picada da fêmea do mosquito *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae), uma espécie sinantrópica e antropofílica com preferência e facilidade

de proliferação em áreas urbanas densamente povoadas. (CAVALLI et al., 2019).

O perfil de acometimento do SARS-CoV-2 é mais prevalente em adultos e em idosos, isso porque a imunosenescência pode exacerbar baixos níveis de imunidade protetora na terceira idade. Além disso, as doenças de coronavírus sazonais (sCovs) foram mais notadas em crianças menores de 5 anos e em idosos, em contrapartida no SARS-CoV-2 poucos são os casos relatados em crianças, isso se deve porque o COVID-19 está relacionado ao CoV-OC43, o SCoV mais predominante em pacientes menores de 5 anos de idade. Dessa forma, é possível que a imunidade cruzada preexistente confira proteção e atenua a gravidade do COVID-19, levando a menos crianças testadas e hospitalizadas (NICKBAKSH et al., 2020).

3.3 Aspectos clínicos

No Brasil, embasado na experiência internacional, é possível projetar que apenas 1% dos casos expostos de SARS-CoV-2 serão assintomáticos e 80,9% apresentarão manifestações clínicas leves não necessitando de hospitalização. No entanto, cerca de 20% dos casos requererão hospitalização, onde 5% desses irão necessitar de internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e 2,3% de ventilação mecânica (RAFAEL et al., 2020).

Geralmente, nas pessoas adultas o quadro da COVID-19 tem revelado manifestações clínicas como febre, tosse não produtiva, dor de garganta, congestão nasal, mal-estar geral, cefaleia, mialgia. Por outro lado, as crianças apresentam sintomas mais leves que os adultos, dentre eles a febre baixa ou moderada, tosse, rinite, fadiga, dor de cabeça, diarreia. Além disso, são menos propensas a desenvolver os sintomas graves, como a dispneia, a cianose e a má alimentação (ZIMMERMANN; CURTIS, 2020). Na correlação clínica com a Dengue, os pacientes apresentam dor de cabeça intensa, dor retro-orbital, mialgia, artralgia, erupção cutânea e manifestações hemorrágicas. Em situações mais incomuns alguns pacientes desenvolvem diarreia e sintomas respiratórios (ADEKANMBI; LAKOH, 2019). Outrossim, além dos sinais clássicos como febre, dores musculares, náuseas e os já descritos anteriormente, os pacientes podem apresentar sinais de alarme como vômitos persistentes, dor abdominal, hemorragia, letargia, edema, hipotensão postural, aumento de hematócrito, hepatomegalia e plaquetopenia abrupta. Nesses casos, os usuários apresentam uma potencialidade maior de agravamento do quadro e, por isso, necessitam de atendimento hospitalizado (CAVALLI et al., 2019).

Adengue e o SARS-CoV-2 possuem elevada semelhança nos eventos fisiopatológicos, bem como em algumas manifestações clínicas, incluindo a característica de erupção maculopapular com petéquias da dengue verificadas em pacientes com COVID-19 (JOOB; WIWANITKIT, 2020). Além disso, relatos reportaram que a dengue e o COVID-19 podem acarretar linfo-histiocitose hemofagocítica secundária, provocando nos pacientes choque hipovolêmico, vasoplegia e colapso cardiopulmonar, devido à hiperinflação e hiperativação

do sistema imunológico (SAAVEDRA-VELASCO et al., 2020).

3.4 Diagnóstico

A carência de testes disponíveis para o diagnóstico do novo coronavírus (COVID-19) no mundo levou a rede de saúde a adotar medidas de racionamento de testes, por meio de uma abordagem criteriosa para a sua realização. Inicialmente, seriam utilizados testes iniciais de patógenos respiratórios virais e bacterianos comuns. Quando positivos, o padrão seria não prosseguir com o teste de SARS-CoV-2 e se negativos, prosseguir com o teste da nova doença do coronavírus (COVID-19), a fim de limitar o teste a casos altamente suspeitos. Entretanto, estudos recentes mostram a possibilidade de coinfeção do SARS-CoV-2 e outros patógenos respiratórios, o que demonstra a probabilidade de falha nesse protocolo (KHADDOUR et al., 2020). Essa escassez de testes de diagnóstico específicos, especialmente o RT-PCR em tempo real, torna difícil realizar a detecção precoce da importação de vírus e impedir a disseminação subsequente, deixando uma significativa proporção de pacientes sem o diagnóstico (LORENZ et al., 2020).

Nessa perspectiva, existe a possibilidade de coinfeção entre Dengue e COVID-19, em áreas endêmicas, o que pode conduzir a um atraso no diagnóstico da infecção por COVID-19 e uma elevada transmissão do vírus. Associado a isso, a infecção por COVID-19 pode gerar falsos positivos nos testes de rastreamento da dengue (SAAVEDRA-VELASCO et al., 2020). A falha em considerar o COVID-19 devido a esse resultado pode trazer sérias implicações não apenas para o paciente, mas também para a saúde pública (NAVARRO et al., 2020). O principal teste utilizado para o diagnóstico laboratorial de COVID-19 é o PCR (Polymerase Chain Reaction) realizado por meio de amostras do alto e baixo trato respiratório (SOCIEDADE BRASILEIRA DE ANÁLISES CLÍNICAS, 2020). As amostras mais frequentemente utilizadas do trato respiratório superior incluem swab de nasofaringe (NF) ou orofaríngeo (OF) (BRASIL, 2020c).

Os testes rápidos são divididos em duas categorias (Tabela 1). A primeira são testes de swab de nasofaringe e orofaríngeo para detecção do antígeno viral por técnicas de imunofluorescência, o segundo são testes para detectar anticorpos IgM e IgG de SARS-CoV-2 em amostras de sangue total, soro e plasma de pacientes com tempo de evolução do quadro superior a oito dias. (BRASIL, 2020c). Esses anticorpos indicam que o paciente teve uma resposta imune ao SARS-CoV-2 e são essenciais na identificação de infecções com pouco ou nenhum sintoma (SOCIEDADE BRASILEIRA DE ANÁLISES CLÍNICAS, 2020).

Teste	Coleta	Amostra	Diagnóstico
Ensaio RT-PCR	A partir do primeiro dia de manifestação dos sintomas	Secreções do fundo do nariz e da garganta	Revela a presença de fragmento do genoma do vírus na amostra coletada

Exame do soro	A partir de alguns dias de manifestação dos sintomas, período em que o organismo já está produzindo anticorpos	Sangue, soro ou plasma sanguíneo	Verifica a resposta imunológica do organismo ao vírus, detectando a presença dos anticorpos IgM e IgG
Teste de antígeno	Na fase aguda da doença, quando os sintomas começam a se manifestar	Secreções do fundo do nariz e da garganta	Demonstra a presença de proteínas próprias do vírus na amostra

Tabela 1. Provas de diagnóstico da COVID-19

Fonte: <https://saude.abril.com.br/medicina/coronavirus-importancia-de-testes> (Adaptado)

Há limitações para se descrever se um determinado local já atingiu nível de soroprevalência necessário para alcançar a imunidade coletiva, pois os testes ainda não estão em quantidades suficientes no mundo e ainda precisam ser aprimorados. Especialistas relataram que para atingir esse nível será necessário que 60 a 70% da população seja infectada. Além disso, será necessário definir corretamente a qualidade da amostra, a habilidade do profissional, o tipo de amostra (secreção, sangue capilar, soro) e a disponibilidade dos testes, com base na possibilidade de interpretação (Tabela 2) aliada à condição clínica epidemiológica (BRASIL, 2020d).

Interpretação	Sorologia		Molecular
	IgM	IgG	rRT-PCR
Período de infecção	Negativo	Negativo	Positivo
Fase inicial da infecção	Positivo	Negativo	Positivo
Fase ativa da infecção	Positivo	Positivo	Positivo
Estágio tardio ou recorrente da infecção	Negativo	Positivo	Positivo
Estágio inicial da infecção. PCR pode ser falso-negativo	Positivo	Negativo	Negativo
Teste de anticorpos pode ser falso positivo			
Infecção passada e o paciente se recuperou Teste de anticorpos pode ser falso positivo	Negativo	Positivo	Negativo
Estágio de recuperação de uma infecção PCR pode ser falso-negativo	Positivo	Positivo	Negativo
Teste de anticorpos pode ser falso positivo			

Tabela 2. Interpretação dos testes molecular e sorológico em pacientes para diagnóstico laboratorial de COVID-19.

Fonte: Brasil (2020d) Adaptado.

A confirmação laboratorial de infecções pelo vírus da dengue é feita por meio de testes sorológicos ou de detecção viral. Os testes sorológicos identificam a presença de anticorpos no vírus da dengue e geralmente são utilizados a partir do 6º. dia da doença, quando começam a surgir anticorpos no soro do paciente, porém através desse método não se consegue constatar o sorotipo do vírus envolvido na infecção. As técnicas

disponíveis são: inibição da hemaglutinação (IH), fixação do complemento (FC), teste de neutralização (TN) e ensaio imunoenzimático (ELISA).

Os métodos de detecção viral da Dengue incluem o isolamento viral e a identificação de antígenos virais, sendo necessário a coleta da amostra de sangue até o 5º. dia da doença. Esse teste é mais voltado para propósito epidemiológico e para estudos clínicos, podendo ser realizado por meio do isolamento do vírus, da imunohistoquímica e da reação em cadeia de polimerase (PCR). O isolamento do vírus permite a confirmação definitiva da infecção e a identificação do sorotipo envolvido, podendo ser utilizado até o 7º. dia da doença. Por outro lado, a imunohistoquímica pode ser utilizada para constatar antígenos virais no fígado, baço, pulmões e linfonodos, porém os resultados mais confiáveis são obtidos no fígado e esse método geralmente é usado apenas para diagnóstico pós-morte. A RT-PCR é o único método capaz de detectar o vírus dentro de 1 a 2 dias. Ele pode ser usado para detectar o RNA viral.

Métodos mais modernos permitem um diagnóstico mais precoce e exigem apenas uma única amostra de soro, como ocorre nos testes imunoenzimáticos, principalmente o MAC-ELISA. Esse exame permite identificar anticorpos IgM antidengue rapidamente, podendo ser feito a partir do 6º. dia dos sintomas e fica positivo por 30 a 90 dias. Vale ressaltar que no caso de infecções secundárias, uma pequena parcela de pacientes, em torno de 5%, pode não produzir níveis significativos de IgM (DIAS et al., 2010).

Alguns autores descreveram casos que foram erroneamente diagnosticados como dengue, mas posteriormente confirmados como COVID-19 (LORENZ et al., 2020). Foi relatado o caso clínico de um homem de 57 anos, sem histórico médico de viagem, que se apresentou em um hospital com certos sintomas e fez teste rápido para dengue NS1 IgM e IgG que deu inicialmente negativo e logo em seguida recebeu alta. Com a piora do quadro ele retornou ao atendimento médico, realizando outro teste rápido para dengue IgM e IgG que dessa vez deu positivo, sendo encaminhado ao hospital. A realização de uma radiografia de tórax levou ao teste de SARS-COV-2 por RT-PCR de um swab nasofaríngeo que se mostrou positivo. A amostra soropositiva original e outras amostras de urina e sangue apresentaram resultado negativo para os vírus de Dengue, Chikungunya e Zika por RT-PCR, assim como um teste rápido repetido da dengue também foi negativo.

3.5 Terapêutica

Atualmente, pela carência de estudos específicos que indiquem uma terapia farmacológica para a COVID-19, os pacientes são submetidos ao tratamento sintomático, como a utilização de antipiréticos, analgésicos, antitussígenos/expectorantes e antieméticos quando há indicação clínica.

No caso específico da analgesia e controle da febre, recomenda-se, preferencialmente, dipirona ou paracetamol, pois a OMS, baseada em alguns estudos recomendou inicialmente

que fosse evitado o uso do ibuprofeno por causa do mecanismo de replicação do SARS-CoV-2. São indicados inibidores da bomba de próton (ex: omeprazol) naqueles pacientes com risco de sangramento gastrointestinal. Para pacientes com dispneia, tosse, sibilo, SARS e dificuldade respiratória, devido ao aumento da secreção das vias respiratórias, sugere-se o uso de anticolinérgicos (ex. brometo de ipratrópio). Naqueles pacientes com disfunção de coagulação, para reduzir o risco de tromboembolismo, pode-se utilizar um anticoagulante, como a heparina. (BRASIL, 2020c).

Alguns estudos avaliaram antivirais, corticosteroides, antimaláricos e até anti-hipertensivos (inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores do receptor de angiotensina) para o tratamento da pneumonia por COVID-19 ou seus efeitos na doença (BRASIL, 2020c). Há indícios de que alguns medicamentos, como a hidroxicloroquina cloroquina e a ivermectina, podem ser benéficos terapêuticos no COVID-19 e na Dengue. Alguns estudos relataram que tanto o HCQ quanto o IMC diminuem os níveis de IgE. Dessa forma, esses medicamentos antiparasitários podem ter um efeito benéfico em doenças virais que envolvem alterações imunopatológicas mediadas por IgE. Outros estudos reportaram que os estabilizadores de mastócitos podem impedir a liberação de histamina, elevação da ferritina, IL-6, VEGF, níveis de dímero D e outros. Neutrófilos recrutados para o local da infecção liberam histamina, sendo assim os anti-histamínicos podem bloquear alguns dos efeitos da histamina. Nesse sentido, a hidroxicloroquina melhora a asma mediada por IgE e azitromicina tem um efeito anti-inflamatório na inflamação induzida por histamina, sendo ferramentas auxiliares no tratamento da COVID-19 (ARUMUGHAM, 2020).

Existem estudos controversos quanto ao uso dos corticoesteróides em pacientes com COVID-19 e Dengue, tendo em vista o atraso na eliminação do vírus e aumento do risco de infecção secundária, principalmente em pacientes imunocomprometidos. Ademais, outro fator importante é o tempo em que esse medicamento pode ser administrado, considerando que os pacientes graves geralmente sofrem uma piora abrupta entre 1 a 2 semanas após o início dos sintomas. Sendo assim, o ideal é o início imediato da terapia anti-inflamatória nessa curta janela de tempo para alcançar uma resposta benéfica ao tratamento (ZHANG et al., 2020). Enquanto alguns estudos sugerem benefícios em subpopulações específicas, outros sugerem piora, aumento de carga viral e aumento do tempo de internação (BRASIL, 2020c).

No tocante à dengue, não existe também um tratamento farmacológico específico, sendo recomendado inicialmente apenas medicamentos sintomáticos e hidratação. Segundo o protocolo do Ministério da saúde, o tratamento deve ser diferenciado conforme a estratificação de 4 grupos (Grupos A, B, C e D). Os grupos são classificados conforme a presença ou ausência de manifestações hemorrágicas espontâneas, sinais alarmantes, sendo o tratamento baseado em hidratação oral e medicamentos sintomáticos, como analgésicos, antitérmicos, antieméticos e anti-histamínicos.

Dessa forma, os cuidados médicos nas epidemias simultâneas serão mais complexos devido à oferta diferenciada de medicamentos que podem não ser aprovadas para as duas doenças, como a aspirina que é contra-indicada para dengue (NAVARRO et al., 2020).

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

A escassez de testes de diagnóstico específicos para COVID-19 dificulta a realização e a detecção precoce da infecção, o que pode corroborar para o aumento da disseminação da doença. Paralelo a isso, a possibilidade de coinfeção entre Dengue e COVID-19 pode conduzir a um atraso no diagnóstico da infecção por coronavírus, elevando o risco de transmissão do vírus e atrasando o tratamento adequado do paciente. Portanto, desconsiderar infecção por COVID-19 por causa de um resultado positivo no teste rápido da dengue pode ter sérias implicações para o paciente e para a saúde pública. Esse estudo evidencia a importância de reconhecer resultados sorológicos de dengue falso positivos em pacientes com COVID-19, e a necessidade urgente de testes de diagnóstico rápidos, sensíveis, precisos e acessíveis para o SARS-CoV-2. Além disso, se mostra essencial a capacitação profissional para enfrentar essa possível confusão, para evitar agravamento dos quadros clínicos e para realização de conduta correta em casos de coinfeções.

REFERÊNCIAS

ADEKANMBI, O.; LAKOH, S. A favorable outcome of dengue hemorrhagic fever despite poor prognostic indices: a case report with a mix of classic and unusual clinical and laboratory features. **Pan African Medical Journal**, [s.l.], v. 34, 2019. <http://dx.doi.org/10.11604/pamj.2019.34.74.20373>.

ANDERSEN, K. G. et al. The proximal origin of SARS-CoV-2. **Nature Medicine**, [s.l.], v. 26, n. 4, p. 450-452, 2020. <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>

ARUMUGHAM, V.. Immunological mechanisms explaining the role of IgE, mast cells, histamine, elevating ferritin, IL-6, D-dimer, VEGF levels in COVID-19 and dengue, potential treatments such as mast cell stabilizers, antihistamines, Vitamin C, hydroxychloroquine, ivermectin and azithromycin. **Zenodo**, [s.l.], 2020. <http://doi.org/10.5281/zenodo.3748304>

BISWAS, S.; SUKLA, S. **COVID-19 virus infection and transmission are observably less in highly Dengue-endemic countries: Can Dengue vaccines be “repurposed” to prevent COVID-19?**. Preprints, [s.l.], p. 1-13, 2020. <http://dx.doi.org/10.31219/osf.io/dzygw>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Coronavírus (COVID-19): Medidas não Farmacológicas. 2020. Disponível em: <https://coronavirus.saude.gov.br/medidas-nao-farmacologicas>

BRASIL. Ministério da Saúde. Saúde de A a Z: Dengue. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/dengue>

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Diretrizes para Diagnóstico e Tratamento da COVID-19. 2020. Disponível em: <https://portalarquivos.saude.gov.br/imagens/pdf/2020/Abril/07/ddt-covid-19.pdf>

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico Especial: COE-COVID19. 2020. Disponível em: <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/27/2020-04-27-18-05h-BEE14-Boletim-do-COE.pdf>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico 16: Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas transmitidas pelo Aedes Aegypti (dengue, chikungunya e zika), Semanas Epidemiológicas 1 a 15, 2020. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/16/Boletim-epidemiologico-SVS-16.pdf>

BUKHARI, Q.; JAMEEL, Y. Will Coronavirus Pandemic Diminish by Summer? **Electronic Journal**, [s.l.], 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3556998>.

CAVALLI, F. S. et al. Controlling the Vector Aedes Aegypti and Handling Dengue Fever Bearing Patients / Controle do Vektor Aedes Aegypti e Manejo dos Pacientes com Dengue. **Revista de Pesquisa: Cuidado é Fundamental Online**, [s.l.], v. 11, n. 5, p. 1333-1339, 2019. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro UNIRIO. <http://dx.doi.org/10.9789/2175-5361.2019.v11i5.1333-1339>

CUI, J.; LI, F.; SHI, Z. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. **Nature Reviews Microbiology**, [s.l.], v. 17, n. 3, p. 181-192, 2018. <http://dx.doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>.

DIAS, L. et al. **Dengue: transmissão, aspectos clínicos, diagnóstico e tratamento. Medicina (ribeirao Preto. Online)**, [s.l.], v. 43, n. 2, p. 143-152, 2010. Universidade de São Paulo, Agência USP de Gestão da Informação Acadêmica. <http://dx.doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v43i2p143-152>

DIRMEIER, S. et al. Host factor prioritization for pan-viral genetic perturbation screens using random intercept models and network propagation. **Plos Computational Biology**, [s.l.], v. 16, n. 2, p. 1-19, 2020. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007587>

JOOB, B.; WIWANITKIT, V. COVID-19 can present with a rash and be mistaken for dengue. **Journal of The American Academy of Dermatology**, [s.l.], v. 82, n. 5, p. 177-177, 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2020.03.036>.

KHADDOUR, K. et al. Case Report: the importance of novel coronavirus disease (covid-19) and coinfection with other respiratory pathogens in the current pandemic. **The American Journal Of Tropical Medicine And Hygiene**, v. 0, n. 00, p. 1-2, 2020. <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.20-0266>

LIM, L. et al. Structurally-and dynamically-driven allostery of the chymotrypsin-like proteases of SARS, Dengue and Zika viruses. **Progress In Biophysics And Molecular Biology**, [s.l.], v. 143, n. 2019, p. 52-66, 2018. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2018.08.009>.

LORENZ, C. et al. COVID-19 and dengue fever: a dangerous combination for the health system in Brazil. **Travel Medicine And Infectious Disease**, [s.l.], p. 1-2, 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101659>

NAVARRO, J. et al. COVID-19 and dengue, co-epidemics in Ecuador and other countries in Latin America: pushing strained health care systems over the edge. **Travel Medicine And Infectious Disease**, [s.l.], p. 1-2, 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101656>.

NICKBAKSH, S. et al. Epidemiology of Seasonal Coronaviruses: establishing the context for the emergence of coronavirus disease 2019. **The Journal Of Infectious Diseases**, [s.l.], p. 1-9, 2020. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiaa185>.

RAFAEL, R. M. R. et al. Epidemiologia, políticas públicas e pandemia de Covid-19: o que esperar no Brasil? **Revista Enfermagem Uerj**, [s.l.], v. 28, 2020. Universidade de Estado do Rio de Janeiro. <http://dx.doi.org/10.12957/reuerj.2020.49570>

ROSE, D. U. de et al. Novel Coronavirus disease (COVID-19) in newborns and infants: what we know so far: what we know so far. **Italian Journal of Pediatrics**, [s.l.], v. 46, n. 1, p. 1-8, 2020. <http://dx.doi.org/10.1186/s13052-020-0820-x>

SAAVEDRA-VELASCO, M. et al. Coinfección entre dengue y COVID-19: necesidad de abordaje en zonas endémicas. : Necesidad de abordaje en zonas endémicas. **Revista de La Facultad de Ciencias Médicas de Córdoba**, [s.l.], v. 77, n. 1, p. 52-54, 2020. Universidad Nacional de Córdoba. <http://dx.doi.org/10.31053/1853.0605.v77.n1.28031>

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ANÁLISES CLÍNICAS (Brasil). **Métodos laboratoriais para diagnóstico da COVID-19**. 2020. Disponível em: <http://www.sbac.org.br/blog/2020/03/25/metodos-laboratoriais-para-diagnostico-da-covid-19/>

VON RANDOW, R. M. et al. Juntos no Controle do Aedes aegypti: Educação em Saúde. JPHC | **Journal of Management & Primary Health Care** | ISSN 2179-6750, v. 7, n. 1, p. 137-137, 2017.

WILSON, M. E. et al. What goes on board aircraft? Passengers include Aedes, Anopheles, 2019-nCoV, dengue, Salmonella, Zika. **Travel Medicine And Infectious Disease**, [s.l.], v. 33, n. 2020, p. 1-2, 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101572>.

YAN, Gabriel et al. Covert COVID-19 and false-positive dengue serology in Singapore. **The Lancet Infectious Diseases**, [s.l.], p. 1-1, 2020. [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30158-4](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30158-4).

ZHANG, Wen et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): the perspectives of clinical immunologists from china. The Perspectives of clinical immunologists from China. **Clinical Immunology**, [s.l.], v. 214, n. 2020, p. 1-5, 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2020.108393>.

ZIMMERMANN, P.; CURTIS, N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, [s.l.], v. 39, n. 5, p. 355-368, 2020. <http://dx.doi.org/10.1097/inf.0000000000002660>.

INTERIORIZAÇÃO DA COVID-19: ANÁLISE DA VARIÇÃO DAS TAXAS DE INCIDÊNCIA NOS MUNICÍPIOS DO ESTADO DO AMAZONAS, BRASIL

Data de aceite: 01/08/2020

Lucas Vitor de Carvalho Sousa

Universidade Federal do Amazonas (UFAM),
Departamento de Economia e Análise (DEA).
Manaus – Amazonas.

<http://lattes.cnpq.br/7263719409030919>

Luís Paulo Souza e Souza

Universidade Federal do Amazonas (UFAM),
Instituto de Saúde e Biotecnologia (ISB),
Departamento de Medicina. Grupo de Trabalho
para Enfrentamento da COVID-19 em Coari e na
Região do Médio Solimões. Coari – Amazonas.

<http://lattes.cnpq.br/8260267515460514>

Cléber Araújo Gomes

Universidade Federal do Amazonas (UFAM),
Instituto de Saúde e Biotecnologia (ISB),
Departamento de Fisioterapia. Grupo de Trabalho
para Enfrentamento da COVID-19 em Coari e na
Região do Médio Solimões. Coari – Amazonas.

<http://lattes.cnpq.br/723044709475656>

Daiane Nascimento de Castro

Universidade Federal do Amazonas (UFAM),
Instituto de Saúde e Biotecnologia (ISB),
Departamento de Medicina. Grupo de Trabalho
para Enfrentamento da COVID-19 em Coari e na
Região do Médio Solimões. Coari – Amazonas.

<http://lattes.cnpq.br/9008527204902381>

Mayline Menezes da Mata

Universidade Federal do Amazonas (UFAM),
Instituto de Saúde e Biotecnologia (ISB),
Departamento de Nutrição. Grupo de Trabalho
para Enfrentamento da COVID-19 em Coari e na
Região do Médio Solimões. Coari – Amazonas.

<http://lattes.cnpq.br/4365986069389039>

Juliberta Alves de Macêdo

Universidade Federal do Amazonas (UFAM),
Instituto de Saúde e Biotecnologia (ISB),
Departamento de Fisioterapia. Grupo de Trabalho
para Enfrentamento da COVID-19 em Coari e na
Região do Médio Solimões. Coari – Amazonas.

<http://lattes.cnpq.br/6276960524699162>

RESUMO: Este artigo analisa a evolução das taxas de incidência da COVID-19 nos municípios do interior do estado do Amazonas, no mês de maio de 2020. Trata-se de um estudo epidemiológico, que analisou dados secundários disponibilizados pela Fundação de Vigilância em Saúde da Secretaria de Estado de Saúde do Amazonas. Os dados se referem aos registros de novos casos da COVID-19, selecionando duas datas de coleta e análise: 04 e 18 de maio de 2020. A partir dos registros, foram calculadas as taxas de incidência (padronizadas por 10.000 habitantes) dos 54 municípios do estado que reportaram casos da

doença no período analisado. Construiu-se um ranque das taxas de incidência nos dias selecionados, além de calcular as variações das taxas - expressas em porcentagem. No dia 04 de maio, a cidade de Manacapuru liderava o ranque com a maior taxa de incidência, enquanto Manaus assumia a 12ª posição. No dia 18 de maio, Santo Antônio do Içá passou a liderar o ranque e a capital do estado passou a ocupar a 24ª posição. Verificou-se, também, que a variação da taxa de incidência no interior do Amazonas foi 73,5% maior que a de Manaus no período analisado. Tais resultados reforçam o fenômeno da interiorização da COVID-19 no Brasil. Ademais, emitem um sinal de alerta, pois os municípios do interior do Amazonas dispõem de condições que os colocam em situações de maior vulnerabilidade, tais como ausência de leitos hospitalares para tratamentos intensivos, vazios assistenciais, *déficits* na disponibilidade de profissionais de saúde e barreiras de acesso e geográficas. Deve-se ter atenção especial às cidades do interior, pois as condições que estas apresentam podem ser fatores agravantes para aumento dos impactos negativos gerados pela COVID-19 nestas regiões.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19; SARS-CoV-2; Epidemiologia; Amazonas; Vigilância em Saúde.

INTERIORIZATION OF COVID-19: ANALYSIS OF THE VARIATION IN INCIDENCE RATES IN THE MUNICIPALITIES OF THE STATE OF AMAZONAS, BRAZIL

ABSTRACT: This article analyzes the evolution of the incidence rates of COVID-19 in the municipalities of the interior of the state of Amazonas, in May 2020. This is an epidemiological study, which analyzed secondary data provided by the Health Surveillance Foundation of the Amazonas State Health Department. The data refer to the records of new cases of COVID-19, selecting two dates of collection and analysis: May 4 and 18, 2020. From the records, the incidence rates (standardized per 100,000 inhabitants) of the 54 municipalities of the state that reported cases of the disease were calculated, in the analyzed period. A ranking of incidence rates was constructed on the selected days, in addition to calculating the variations in the rates - expressed in percentage. On May 4, the city of Manacapuru led the ranking with the highest incidence rate, while Manaus assumed the 12th position. On May 18, Santo Antônio do Içá came to lead the ranking and the state capital came to occupy the 24th position. It was also verified that the variation in the incidence rate in the interior of Amazonas was 73,5% higher than that of Manaus in the analyzed period. The results reinforce the phenomenon of the interiorization of COVID-19 in Brazil. Moreover, they issue a warning signal, because the municipalities of the interior of Amazonas have conditions that place them in situations of greater vulnerability, such as absence of hospital beds for intensive treatments, care gaps, deficits in the availability of health professionals and barriers of access and geographical. Special attention should be paid to the cities of the interior, as the conditions they present may be aggravating factors for increasing the negative impacts generated by COVID-19 in these regions.

KEYWORDS: COVID-19; SARS-CoV-2; Epidemiology; Amazonas; Health Surveillance.

1 | INTRODUÇÃO

No dia 11 de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) caracterizou o surto da COVID-19 como uma pandemia, com aumento dos casos e óbitos atingindo curvas ascendentes em diversos países (OMS, 2020). No Brasil, o primeiro caso foi registrado em 26 de fevereiro de 2020, sendo que, até o dia 13 de junho, o país ocupava a segunda posição no ranque dos dez países com maior número de pessoas infectadas - 850.514 casos e 41.828 óbitos (BRASIL, 2020).

A região Norte do Brasil apresenta os maiores coeficientes de incidência (954,2/100 mil habitantes) e mortalidade (42,6/100 mil habitantes), sendo que o estado do Amapá apresenta a maior incidência (1.929,9/100 mil habitantes) e o Amazonas a maior mortalidade (59,5/100 mil habitantes) (BRASIL, 2020).

No Amazonas, segundo a Secretaria de Estado de Saúde (SUSAM), o primeiro caso da COVID-19 foi confirmado em 13 de março, na capital – Manaus, conduzindo o estado a declarar Situação de Emergência em Saúde Pública no dia 16 de março (SUSAM, 2020a). A partir de então, as autoridades sanitárias estaduais adotaram diversas medidas para conter a interiorização do novo coronavírus (SARS-CoV-2), destacando a suspensão do transporte fluvial de passageiros, uma vez que este se constitui o principal meio de transporte e acesso aos 62 municípios do estado (AMAZONAS, 2020a). Entretanto, embarcações clandestinas continuaram realizando o transporte de passageiros, fazendo com que o vírus se propagasse nos municípios do interior, seguindo o curso dos rios (SUSAM, 2020a). Além disso, estudos reportam uma tendência quanto ao avanço do vírus de oeste para o leste, partindo da fronteira com Colômbia e Peru em direção ao centro do estado (DAGNINO; FREITAS, 2020).

Assim, observa-se o fenômeno da “*interiorização da COVID-19*” para as áreas menos populosas, mas mais vulneráveis, pois vivenciam problemas relativos à falta de assistência e recursos de saúde, além das dificuldades logísticas impostas pelas barreiras geográficas (ESCOBAR, 2020). Ademais, a região Norte, com destaque para o Amazonas, dispõe de menores números de médicos, leitos de unidades de terapia intensiva (UTI) e respiradores/ventiladores, quando comparada às demais regiões do país (MENDONÇA *et al.*, 2020).

Autores debatem que os municípios mais afastados da capital – Manaus - tendem a sofrer com as discrepâncias em saúde, marcadas pela atomização, dispersão dos espaços sociais, centralização e monopolização dos sistemas de abastecimento, transporte, serviços e condução da vida política na capital (GARNELO; SOUSA; SILVA, 2017). Tais situações potencializam e ampliam as desigualdades existentes entre a capital e os demais municípios do estado.

No contexto da atual crise sanitária gerada pela COVID-19, a população amazônica está mais suscetível aos possíveis danos ocasionados pela doença, uma vez que a média de habitantes por moradia é de, aproximadamente, seis moradores, o que dificulta o distanciamento social e facilita a propagação do vírus. Além disso, alguns municípios não possuem recursos como leitos de UTI para o tratamento e suporte de pacientes graves acometidos pela COVID-19, sendo que os pacientes que evoluem para a forma grave da doença necessitam ser encaminhados à Manaus (SUSAM, 2020a), fato que acaba sobrecarregando o Sistema Único de Saúde (SUS) da capital.

Considerando as possíveis consequências da interiorização do SARS-CoV-2 no Amazonas, neste estudo, buscou-se analisar a evolução das taxas de incidência da COVID-19 nos municípios do interior no mês de maio de 2020.

2 | MÉTODO

Trata-se de um estudo epidemiológico, que analisou dados secundários disponibilizados pela Fundação de Vigilância em Saúde (FVS) da Secretaria de Estado de Saúde do Amazonas (SUSAM) [www.fvs.am.gov.br]. Os dados se referem aos registros de novos casos da COVID-19, selecionando duas datas de coleta e análise: 04 e 18 de maio de 2020.

A partir dos registros, foram calculadas as taxas de incidência de cada município do estado que reportou algum caso, por meio da equação: [número de novos casos] *dividido* [população estimada da cidade], *multiplicado* [10.000]. Na tentativa de realizar uma comparação livre de distorções que pudessem produzir diferenças na composição das populações (CELENTANO; SZKLO, 2019), este artigo analisa a evolução dos casos, considerando as taxas de incidência padronizadas por 10 mil habitantes. Existe a recomendação de padronização por 100.000 habitantes, mas a opção por 10.000 se deu pelo fato de que as populações de vários municípios amazonenses são menores que 100.000 habitantes. Assim, as comparações e análises seriam mais próximas da realidade local (GOMES *et al.*, 2020).

Os dados da população dos municípios foram coletados na base de dados do Tribunal de Contas da União (TCU) e representam estimativas populacionais com data de referência em 1º de julho de 2017.

O estado do Amazonas apresenta 62 municípios, contudo, no dia 04 de maio de 2020, oito municípios não haviam confirmado casos da COVID-19, sendo: Apuí; Envira; Guajará; Ipixuna; Itamarati; Japurá; Pauini; e Uarini. Desta forma, a amostra deste estudo é de 54 cidades. Na análise do dia 18 de maio, mesmo que alguma das cidades citadas tivesse reportado casos da doença, consideraram-se os 54 municípios do dia 04 de maio, visando facilitar a comparação das taxas. Construiu-se um ranque das taxas de incidência

nos dias 04 e 18 de maio. Além disso, foram calculadas as variações das taxas no período, sendo expressas em porcentagem (%).

Destaca-se que os dados utilizados neste artigo são públicos, podendo ser acessados por qualquer pessoa no site da Fundação de Vigilância em Saúde da Secretaria de Estado de Saúde do Amazonas, e do Tribunal de Contas da União. Portanto, segue os pressupostos éticos da Resolução número 466 de 2012, do Conselho Nacional de Saúde, dispensado aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (BRASIL, 2012).

3 | RESULTADOS

No dia 04 de maio de 2020, em números absolutos, observou-se que município de Manaus liderava o ranque de infectados no estado, com 4.344 casos confirmados; e a cidade de Manacapuru ocupava a segunda posição, com 585 casos. Na análise dos dados brutos, dar-se a entender que, aparentemente, a situação de Manacapuru não seria ruim, pois apresentava, aproximadamente, sete vezes menos casos que a capital, representando apenas 8,08% do total de confirmados em todo o estado. No entanto, a população deste município é 22 vezes menor do que a de Manaus. Desta forma, o ideal é comparar os indicadores por meio de taxas padronizadas.

No Quadro 01, é apresentado o ranque das taxas de incidência da COVID-19 por 10 mil habitantes nos 54 municípios que reportaram casos da doença no Amazonas até o dia 04 de maio.

Ranque	Município	Taxa*	Ranque	Município	Taxa*
1°	Manacapuru	60,65	28°	Fonte Boa	6,61
2°	Santo Antônio do Içá	54,60	29°	Novo Airão	6,46
3°	Rio Preto da Eva	37,50	30°	Beruri	6,32
4°	Iranduba	37,13	31°	Manaquiri	5,63
5°	Tabatinga	36,46	32°	Careiro da Várzea	5,48
6°	Carauari	36,35	33°	Lábrea	4,68
7°	Careiro	29,68	34°	Caapiranga	4,68
8°	Amaturá	26,69	35°	Novo Aripuanã	4,38
9°	Presidente Figueiredo	24,30	36°	Urucurituba	4,06
10°	Autazes	22,88	37°	São Gabriel da Cachoeira	3,59
11°	Maués	20,74	38°	Canutama	3,23
12°	Manaus	20,39	39°	Barreirinha	2,85
13°	São Paulo de Olivença	20,24	40°	Jutaí	2,53

14°	Anori	19,81	41°	São Sebastião do Uatumã	2,24
15°	Parintins	19,41	42°	Borba	2,22
16°	Itapiranga	18,63	43°	Codajás	2,16
17°	Urucará	18,27	44°	Santa Isabel do Rio Negro	2,10
18°	Tonantins	18,10	45°	Barcelos	1,80
19°	Coari	15,81	46°	Manicoré	1,28
20°	Tapauá	14,50	47°	Eirunepé	0,86
21°	Itacoatiara	14,02	48°	Anamá	0,77
22°	Silves	13,03	49°	Juruá	0,72
23°	Tefé	12,25	50°	Alvarães	0,63
24°	Maraã	10,25	51°	Boa Vista do Ramos	0,54
25°	Benjamin Constant	9,92	52°	Atalaia do Norte	0,52
26°	Boca do Acre	7,02	53°	Nhamundá	0,48
27°	Nova Olinda do Norte	6,86	54°	Humaitá	0,37

Quadro 1. Ranque das taxas de incidência da COVID-19 por 10 mil habitantes nos municípios do estado do Amazonas, no dia 04 de maio de 2020. Amazonas, Brasil, 2020.

Nota: *Taxa padronizada por 10 mil habitantes.

Observa-se que, com a padronização, Manacapuru passou a apresentar uma situação pior que a de Manaus, pois sua taxa de incidência por 10 mil habitantes era quase três vezes maior que a da capital. Manacapuru tornou-se o município líder do ranque, enquanto Manaus passou a ocupar a 12ª posição. Outro município que chama a atenção é Santo Antônio do Içá, com uma taxa de incidência igual a 54,60, assumindo a 2ª colocação no ranque.

Além da padronização dos novos casos confirmados da COVID-19, foi feita uma comparação das taxas ao longo do tempo. Assim, conduziu-se uma segunda análise, considerando o dia 18 de maio de 2020, cujos dados são apresentados no Quadro 02.

Ranque	Município	Taxa*	Ranque	Município	Taxa*
1°	Santo Antônio do Içá	180,28	28°	Beruri	43,73
2°	Itapiranga	158,90	29°	Anamá	40,84
3°	Manacapuru	155,50	30°	Novo Airão	38,20
4°	Amaturá	153,89	31°	Itacoatiara	37,35
5°	Tefé	123,67	32°	Jutaí	34,76
6°	Rio Preto da Eva	102,81	33°	Barreirinha	30,75
7°	Careiro	102,68	34°	Maraã	27,52
8°	Tapauá	88,68	35°	Novo Aripuanã	25,09

9°	Coari	84,71	36°	Borba	24,22
10°	Silves	82,51	37°	Manaquiri	24,15
11°	Tabatinga	82,50	38°	Boa Vista do Ramos	22,18
12°	São Gabriel da Cachoeira	82,15	39°	Caapiranga	18,72
13°	São Paulo de Olivença	72,80	40°	Urucurituba	15,35
14°	Presidente Figueiredo	72,31	41°	Nova Olinda do Norte	14,82
15°	Irlanduba	70,45	42°	Canutama	14,20
16°	Autazes	69,95	43°	Careiro da Várzea	14,05
17°	Anori	69,32	44°	Nhamundá	13,87
18°	Tonantins	64,96	45°	São Sebastião do Uatumã	13,41
19°	Parintins	59,12	46°	Eirunepé	9,75
20°	Boca do Acre	57,94	47°	Lábrea	7,36
21°	Uruará	57,17	48°	Codajás	6,83
22°	Carauari	55,05	49°	Alvarães	6,29
23°	Fonte Boa	50,33	50°	Manicoré	5,48
24°	Manaus	50,04	51°	Santa Isabel do Rio Negro	2,95
25°	Barcelos	47,22	52°	Humaitá	2,62
26°	Maués	46,29	53°	Juruá	2,15
27°	Benjamin Constant	44,04	54°	Atalaia do Norte	2,10

Quadro 2. Ranque das taxas de incidência da COVID-19 por 10 mil habitantes nos municípios do estado do Amazonas, no dia 18 de maio de 2020. Amazonas, Brasil, 2020.

Nota: *Taxa padronizada por 10 mil habitantes.

É possível observar que, duas semanas após a primeira análise, houve variação importante no ranqueamento dos municípios quanto aos novos casos. No dia 04 de maio, Manaus estava na 12ª colocação, sendo que, no dia 18 do mesmo mês, a cidade passou para a 24ª. O município de Manacapuru deixou a liderança e passou a assumir a 3ª posição, sendo Santo Antônio do Içá o município que liderava a lista com a maior taxa de incidência da doença por 10 mil habitantes.

Ao comparar os Quadros 01 e 02, é possível constatar a rápida ascensão do município de Itapiranga, o qual, em 04 de maio, ocupava a 16ª posição e, no dia 18 de maio, passou a ocupar a 2ª colocação. Ou seja, em apenas 14 dias, a taxa de incidência de Itapiranga avançou quatorze posições no ranque. A mesma análise vale para o município de São Gabriel da Cachoeira, que, em 04 de maio, encontrava-se entre as dezoito últimas posições; todavia, em 18 de maio, passou a ocupar as dezoito primeiras.

Estes resultados indicam que a taxa de incidência no interior tem aumentado de forma mais rápida que a da capital; além de ser possível observar que o número de novos

casos da COVID-19 está aumentando em todos os municípios do Amazonas. O Quadro 03 traz a variação das taxas de incidência da doença, por 10 mil habitantes, expressa em porcentagem e considerando os dias 04 e 18 de maio.

Ranque	Município	Var. (%)	Ranque	Município	Var. (%)
1º	Anamã	5200,0	28º	Caapiranga	300,0
2º	Boa V. Ramos	4000,0	29º	Atalaia do Norte	300,0
3º	Nhamundá	2800,0	30º	Urucurituba	277,8
4º	Barcelos	2520,0	31º	São Paulo de Olivença	259,7
5º	São Gabriel da Cachoeira	2187,5	32º	Tonantins	258,8
6º	Jutaí	1275,0	33º	Anori	250,0
7º	Eirunepé	1033,3	34º	Careiro	245,9
8º	Borba	988,9	35º	Santo Antônio do Içá	230,2
9º	Barreirinha	977,8	36º	Codajás	216,7
10º	Tefé	909,2	37º	Urucará	212,9
11º	Alvarães	900,0	38º	Autazes	205,7
12º	Itapiranga	752,9	39º	Parintins	204,5
13º	Boca do Acre	725,0	40º	Juruá	200,0
14º	Fonte Boa	661,5	41º	Presidente Figueiredo	197,6
15º	Humaitá	600,0	42º	Rio Preto da Eva	174,2
16º	Beruri	591,7	43º	Maraã	168,4
17º	Silves	533,3	44º	Itacoatiara	166,4
18º	Tapauá	511,5	45º	Manacapuru	156,4
19º	São Sebastião de Uatumã	500,0	46º	Careiro da Várzea	156,3
20º	Novo Airão	491,7	47º	Manaus	145,4
21º	Amaturá	476,7	48º	Tabatinga	126,3
22º	Novo Aripuanã	472,7	49º	Maués	123,3
23º	Coari	435,8	50º	Nova Olinda do Norte	116,0
24º	Benjamin Constant	343,9	51º	Irlanduba	89,8
25º	Canutama	340,0	52º	Lábrea	57,1
26º	Manaquiri	329,4	53º	Carauari	51,5
27º	Manicoré	328,6	54º	Santa Isabel do Rio Negro	40,0

Quadro 3. Ranque da variação das taxas da incidência de COVID-19 por 10 mil habitantes nos municípios do Amazonas, considerando o dia 04 e 18 de maio. Amazonas, Brasil, 2020.

Legenda: Var. = Variação.

O Quadro 03 mostra que todos os municípios analisados apresentaram variação maior que zero de um período para o outro. Enquanto Manaus ocupava a 47ª posição, Anamã foi o município que liderou o ranque com maior variação da taxa de incidência - crescimento de 5.200% em apenas duas semanas. Outros resultados que merecem destaque são as variações das taxas das cidades de Boa Vista do Ramos e de Nhamundá, as quais ocupavam, respectivamente, a 2ª e a 3ª posição no ranque da variação da taxa de incidência (aumento de 4.000% e 2.800%, respectivamente), embora não estivessem entre os 18 municípios com as maiores taxa de infecção nos dois períodos analisados. Importante destacar que, caso o registro de aumento de novos casos permaneça nestes municípios, é provável que eles passem a liderar o ranque da taxa de incidência por 10 mil habitantes da COVID-19 no Amazonas em algum momento.

A fim de comparar a taxa de incidência na capital com a do interior do estado, O Quadro 04 apresenta alguns dados.

Região	04 de maio de 2020		18 de maio de 2020		Variação da TI (%)
	Casos	TI*	Casos	TI*	
Capital (Manaus)	4.344	20,39	10.660	50,04	145,40
Interior	2.898	16,08	10.208	56,63	252,24

Quadro 04. Comparação das taxas de incidência da COVID-19 no interior e na capital, nos dias 04 e 18 de maio de 2020. Amazonas, Brasil, 2020.

Legenda: *TI = Taxa de incidência por 10 mil habitantes.

No dia 04 de maio, a taxa de incidência em Manaus era de 20,39 (ou seja, para cada 10 mil habitantes, cerca de 20 pessoas eram diagnosticadas com a doença). Em 18 de maio, o valor passou para 50,04, o que significa um aumento de 145,4%. Considerando os 54 municípios analisados na amostra deste artigo, a taxa de incidência no interior no dia 04 de maio era de 16,08. Já no dia 18 de maio, a taxa aumentou para 56,63, ultrapassando os valores da capital amazonense. Essa variação representou um aumento de 252,2% em apenas duas semanas; ou seja, a variação na taxa de incidência da COVID-19 no interior do Amazonas foi 73,5% maior do que a da capital no período analisado.

4 | DISCUSSÃO

Os resultados apontaram que a variação da taxa de incidência no interior foi maior que a capital, demonstrando acentuado aumento da incidência nos municípios entre as duas semanas analisadas e uma queda da posição ocupada por Manaus, que passou da 12ª para a 24ª posição. Esses aspectos demonstram a interiorização da epidemia do novo coronavírus no estado.

O Amazonas é o maior estado brasileiro em dimensões territoriais e, atrelado a isto, possui uma geografia complexa, o que impacta fortemente na organização dos serviços de saúde. Além disso, possui importantes desigualdades sociais e a maior parte dos recursos e serviços estão concentrados na capital - Manaus. A efetivação dos princípios de regionalização e hierarquização do SUS é em um desafio constante, ocasionado, principalmente, pelos vazios assistenciais, *déficits* na disponibilidade de profissionais de saúde e barreiras de acesso e geográficas (GARNELO *et al.*, 2018).

Diante da pandemia da COVID-19, tais desigualdades foram ainda mais propagadas e o estado figurou entre as piores posições quanto ao número de mortos e infectados por um milhão de habitantes. De acordo com um dos *rankings* da COVID-19, organizado pelo Centro de Liderança e Política (CLP), que analisou dados da pandemia em todos os estados do Brasil, na terceira semana de maio de 2020, o Amazonas possuía a maior taxa de mortalidade (7,02%), número superior à média nacional (4,58%). Além disso, registrou a maior proporção de infectados por um milhão de habitantes, correspondendo a 4.630. E, em relação à ocupação dos leitos de UTI, o estado superou 90% (CLP, 2020a).

Neste cenário, merece destaque o avanço da pandemia para os municípios do interior do estado, tal como observado no expressivo aumento das taxas de incidência. Dados epidemiológicos apontaram que, no período de 30 dias, entre os meses de abril e maio, a quantidade de infectados pelo novo coronavírus no interior ultrapassou a capital, saltando de 521 casos para 14.071 (SUSAM, 2020b).

O avanço da doença no interior do estado é preocupante e gera consequências graves. Os interiores são marcados por alta vulnerabilidade social e indisponibilidade de recursos materiais e humanos para enfrentamento da doença, sobretudo leitos de terapia intensiva. Recentemente, um estudo identificou que o Amazonas é um dos estados em que as microrregiões dispõem de menor oferta de leitos clínicos e de tratamentos intensivos. Os autores ressaltam, ainda, que a distância que uma pessoa precisa percorrer para conseguir atendimento em leito de UTI na macrorregião de residência é de, em média, 615 quilômetros, a maior entre os estados brasileiros (NORONHA *et al.*, 2020).

Na prática, esta distância representa dias (por meio do transporte fluvial) ou horas (por transporte aéreo). É sabido que o aumento no número de casos é acompanhado por maior demanda por leitos clínicos e de terapia intensiva, e como no Amazonas estes se concentram na capital, a sobrecarga do sistema se torna uma realidade, com incapacidade de absorção dos pacientes e filas de espera. De acordo com dados da Secretaria Estadual de Saúde, fluxos específicos de transferências foram implantados, além do transporte rodoviário e fluvial. O estado dispunha de seis UTI's aéreas, sendo três exclusivas para COVID-19 (SUSAM, 2020c). Apesar da ampliação de recursos e aumento na oferta de respiradores no interior, que passou de 65 para 130 (SUSAM, 2020b), ainda se observa baixa capacidade de transferência de pacientes em condições e tempo adequados para suporte e controle da evolução da doença, o que evidencia ainda mais a gravidade do

avanço da pandemia para interior.

Além da demanda dos casos graves por leitos clínicos e de UTI, é importante reforçar outras questões em decorrência do crescimento das taxas de infecção pela doença no estado. Uma delas se refere aos serviços da Atenção Primária à Saúde (APS), que acrescentaram atividades de enfrentamento à pandemia ao seu rol de atribuições e, em muitas situações, com a necessidade de remanejamento, redução e suspensão de ações essenciais. Apesar de altas coberturas assistenciais da APS, isto passou a exigir deste neste nível de atenção uma reorganização, em função da elevação da demanda e da sobrecarga, o que pode gerar impactos na morbimortalidade de outras doenças e agravos na população. Em função de prioridade aos casos graves da COVID-19 (com ênfase na ampliação da assistência hospitalar), há grande risco das ações da APS serem negligenciadas. Isto pode comprometer as ações comunitárias desempenhadas pela APS, as quais contribuem significativamente para a manutenção do isolamento social e fomento de medidas de prevenção no território, resultando na diminuição do contágio e consequente redução na disseminação da doença (GUIMARÃES *et al.*, 2020; SILVEIRA; ZONTA, 2020; SARTI *et al.*, 2020).

Por outro lado, ressalta-se que a maioria dos municípios é de pequeno porte, marcados pela pobreza e isolamento geoeconômico. Adicionalmente, as condições de vida, moradia, saneamento básico, trabalho e saúde da população são precários e contribuem para a alta velocidade do contágio, com dificuldades de garantia de isolamento social e carência de recursos mínimos necessários à prevenção comunitária da doença. Somado aos desafios impostos pela crise sanitária da COVID-19, são previstos impactos econômicos para estes municípios como diminuição de arrecadação, aumento do índice de desemprego e desigualdades (CLP, 2020b).

Desde o início da pandemia, algumas medidas de prevenção foram adotadas em diversos municípios amazonenses, com ênfase para o controle de embarcações nos portos, suspensão ou redução de vôos, barreiras sanitárias de acesso às cidades, toques de recolher, bloqueio da circulação de pessoas, entre outras (AMAZONAS, 2020b; AMAZONAS, 2020c; AMAZONAS, 2020d; GOMES *et al.*, 2020). Contudo, recentemente, houve afrouxamento do isolamento social com a reabertura do comércio e diversos outros serviços, justificado por possível estabilização da curva de contágio e disponibilidade de leitos hospitalares. São necessários cautela e atenção, principalmente quanto à situação dos municípios do interior do estado, os quais não dispõem de recursos assistências especializadas e enfrentam os reflexos das iniquidades sociais e de saúde (AMAZONAS, 2020e; GOMES *et al.*, 2020).

A inexistência de vacinas e de medicamentos específicos para a COVID-19 reitera a importância do distanciamento social como medida mais eficaz no controle da doença e o fortalecimento da APS como coordenadora dos serviços das Redes de Atenção à Saúde (RAS), uma vez que prioriza o cuidado com foco nas pessoas, famílias e com orientações

no território. Até o momento, os casos graves demandaram muitos esforços na ampliação de leitos clínicos e de UTI, contudo, vale destacar que a atuação da Atenção Primária à Saúde e das Vigilâncias Sanitária, Ambiental e Epidemiológica no enfrentamento da pandemia tem sido essencial no Amazonas, principalmente nos municípios do interior.

REFERÊNCIAS

AMAZONAS. Governo do Estado do Amazonas. **Decreto n.º 42.330, de 28 de maio de 2020**. Dispõe sobre medidas para enfrentamento da emergência de saúde pública de importância internacional, decorrente do novo coronavírus. Manaus: Diário Oficial do Estado do Amazonas, 2020e. Disponível em: <<http://www.transparencia.am.gov.br/documentos/decreto-n-42-330-de-28-de-maio-de-2020-dispoe-sobre-medidas-para-enfrentamento-da-emergencia-de-saude-publica-de-importancia-internacional-decorrente-do-novo-coronavirus/>>. Acesso em: 20 jun. 2020.

AMAZONAS. Governo do Estado do Amazonas. **Decreto n.º 42.106, de 24 de março de 2020**. Dispõe sobre os estabelecimentos comerciais e serviços considerados essenciais sem suspensão de funcionamento, e dá outras providências. Manaus: Diário Oficial do Estado do Amazonas, 2020b. Disponível em: <<https://www.legisweb.com.br/legislacao/?id=391509>>. Acesso em: 20 jun. 2020.

AMAZONAS. Governo do Estado do Amazonas. **Decreto nº 42.101, de 23 de março de 2020**. Dispõe sobre medidas complementares temporárias, para enfrentamento da emergência de saúde pública de importância internacional, decorrente do novo coronavírus (COVID-19). Manaus: Diário Oficial do Estado do Amazonas, 2020c. Disponível em: <http://www.transparencia.am.gov.br/wp-content/uploads/2020/04/Decreto-n-42.101-de-23-de-marco-de-2020-Medidas-complementares-temporarias-de-importancia-internacional-por-emergencia-em-saude-por-pandemia-COVID-19_.pdf>. Acesso em: 20 jun. 2020.

AMAZONAS. Governo do Estado do Amazonas. **Decreto nº 42.278, de 13 de maio de 2020**. Dispõe sobre prorrogação dos prazos de suspensão que especifica, até o dia 31 de maio de 2020, e dá outras providências. Manaus: Diário Oficial do Estado do Amazonas, 2020d. Disponível em: <<http://www.transparencia.am.gov.br/wp-content/uploads/2020/05/Decreto-n.-42.278-de-13-de-maio-de-2020..pdf>>. Acesso em: 20 jun. 2020.

AMAZONAS. Governo do Estado do Amazonas. **Decreto nº 42.087, de 19 de março de 2020**. Suspensão das aulas da rede pública estadual de ensino, em todos os Municípios do Estado do Amazonas, bem como das atividades das academias de ginástica e similares, e do transporte fluvial de passageiros em embarcações, à exceção dos casos de emergência e urgência, na forma que especifica. Manaus: Diário Oficial do Estado do Amazonas, 2020a. Disponível em: <<http://www.defesacivil.am.gov.br/decreto-n-o-42-087-de-19-de-marco-de-2020/>>. Acesso em: 20 jul. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012**. Brasília: Conselho Nacional de Saúde, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. **COVID19 - Painel Coronavírus Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: <<http://covid.saude.gov.br>>. Acesso em: 20 jun. 2020.

CELENTANO, D.D.; SZKLO, M. **Gordis Epidemiology**. 6ª.ed. Philadelphia: Elsevier, 2019.

CENTRO DE LIDERANÇA E POLÍTICA (CLP). **Coronavírus: como essa relação coloca em risco os pequenos municípios?**. São Paulo: CLP, 2020b. Disponível em: <<https://www.clp.org.br/coronavirus-como-essa-relacao-coloca-em-risco-os-pequenos-municipios/>>. Acesso em: 20 jun. 2020.

CENTRO DE LIDERANÇA E POLÍTICA (CLP). Ranking Covid-19 dos Estados. São Paulo: CLPa, 2020a. Disponível em: <<https://www.clp.org.br/?s=ranking+covid-19>>. Acesso em: 20 jun. 2020.

DAGNINO, R.; FREITAS, M.W.D. Casos de Covid-19 nos municípios do estado do Amazonas, Brasil. **SocArXiv**, 2020. Disponível em: <<https://osf.io/preprints/socarxiv/r6gfa/>>. Acesso em: 23 jun. 2020.

ESCOBAR, A.L. The interiorization of the pandemic: potential impacts on populations in vulnerable situations in the Amazon. **Revista NAU Social**, v.11, n.20, p.137-143, 2020.

FUNDAÇÃO DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE DO AMAZONAS (FVS). Secretaria de Estado de Saúde do Amazonas. **Boletins COVID-19**. Manaus: FVS, 2020. Disponível em: <<http://www.fvs.am.gov.br/publicacoes/>>. Acesso em: 18 maio. 2020.

GARNELO, L. *et al.* Acesso e cobertura da Atenção Primária à Saúde para populações rurais e urbanas na região norte do Brasil. **Saúde em Debate**, v.42, p.81-99, 2018.

GARNELO, L.; SOUSA, A.B.L.; SILVA, C.O. Regionalização em Saúde no Amazonas: avanços e desafios. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.22, n.4, p:1225-1234, 2017.

GOMES, C.A. *et al.* Universidade Federal do Amazonas (UFAM). Instituto de Saúde e Biotecnologia (ISB). Grupo de Trabalho para Enfrentamento da COVID-19 em Coari e na Região do Médio Solimões. **Situação epidemiológica da COVID-19 no município de Coari, Amazonas, Brasil (abril a maio de 2020)**. Coari: UFAM, 2020. Disponível em: <<https://isb.ufam.edu.br/ultimas-noticias/386-grupo-de-trabalho-para-enfrentamento-da-covid-19-na-regiao-do-medio-solimoes-publica-primeiro-boletim-com-analise-temporal-da-doenca-no-municipio-de-coari.html>>. Acesso em: 20 jun. 2020.

GUIMARÃES, F.G. *et al.* A organização da Atenção Primária à Saúde de Belo Horizonte no enfrentamento da pandemia COVID-19: relato de experiência. **APS em Revista**, v.2, n.2, p.74-82, 2020.

MENDONÇA, F.D. *et al.* North region of Brazil and the COVID-19 pandemic: socioeconomic and epidemiologic analysis. **Journal Health NPEPS**, v.5, n.1, p.20-37, 2020.

NORONHA, K.V.M.S. *et al.* Pandemia por COVID-19 no Brasil: análise da demanda e da oferta de leitos hospitalares e equipamentos de ventilação assistida segundo diferentes cenários. **Cadernos de Saúde Pública**, v.36, n.6, p.e00115320, 2020.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. Situation report – 136**. Genebra: OMS, 2020.

SARTI, T.D. *et al.* Qual o papel da Atenção Primária à Saúde diante da pandemia provocada pela COVID-19?. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v.29, n.2, p.e2020166, 2020.

SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO AMAZONAS (SUSAM). **Painel COVID-19 Amazonas**. Manaus: SUSAM, 2020a. Disponível em: <<http://www.saude.am.gov.br/painel/corona/>>. Acesso em: 20 jun. 2020.

SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO AMAZONAS (SUSAM). **No Amazonas, interior tem menos da metade das mortes da capital por Covid-19**. Manaus: SUSAM, 2020b. Disponível em: <<http://www.saude.am.gov.br/visualizar-noticia.php?id=4620>>. Acesso em: 20 jun. 2020.

SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO AMAZONAS (SUSAM). SUSAM aciona UTI aérea para transferir pacientes de Parintins para a capital. Manaus: SUSAM, 2020c. Disponível em: <<http://www.saude.am.gov.br/visualizar-noticia.php?id=4427>>. Acesso em: 20 jun. 2020.

SILVEIRA, J.P.M.; ZONTA, R. Experiência de reorganização da APS para o enfrentamento da COVID-19 em Florianópolis. **APS em Revista**, v.2, n.2, p.91-96, 2020.

SOBRE O ORGANIZADOR

LUÍS PAULO SOUZA E SOUZA - Possui graduação em Enfermagem pela Universidade Estadual de Montes Claros (2013); Especialização em Saúde Coletiva pela Universidade Cândido Mendes (2015) e em Epidemiologia pela União Brasileira de Faculdades (2020). Atuou como Residente Multiprofissional em Saúde Cardiovascular no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (2014-2015). Tem Mestrado em Enfermagem pelo Departamento de Enfermagem Materno-Infantil e Saúde Pública da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) (2015); Doutorado em Saúde Pública pelo Departamento de Medicina Preventiva e Social da Universidade Federal de Minas Gerais (2019); Pós-Doutorado em Educação em Saúde pela Universidade do Estado do Pará (2020); e Pós-Doutorado em Desenvolvimento Regional pela Universidade de Santa Cruz do Sul (2020-2021). Atualmente, é Professor Adjunto do Departamento de Medicina do Instituto de Saúde e Biotecnologia (ISB) da Universidade Federal do Amazonas (UFAM). É Pesquisador do Núcleo de Estudos em Saúde de Populações Amazônicas (NESPA) da UFAM e do Núcleo Interinstitucional de Estudos Epidemiológicos Longitudinais em Saúde (NIELOS) da UFMG. Além disso, é Professor Colaborador no Programa de Pós-Graduação em Cuidado Primário em Saúde (Mestrado) e no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (Mestrado e Doutorado) da Universidade Estadual de Montes Claros; e do Programa de Pós-Graduação em Enfermagem no Contexto Amazônico (Mestrado) da Universidade Federal do Amazonas. Atua, também, como Professor Credenciado na Escola de Saúde Pública do Estado de Minas Gerais. Faz parte do Subcomitê de Enfrentamento da Epidemia pelo Coronavírus do Instituto de Saúde e Biotecnologia da UFAM e da Equipe Técnica do Grupo de Enfrentamento da COVID-19 na Região do Médio Solimões do Amazonas. Integra o corpo de revisores da Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado do Amazonas (FAPEAM); da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Rondônia (FAPERON); da Fundação de Amparo à Pesquisa do Amapá (FAPEAP); e do Projeto Centelha da Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP) do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). É membro do Corpo Editorial e Revisor *ad hoc* de revistas científicas. As linhas de atuação e pesquisa envolvem estudos no campo da Saúde Pública, investigando doenças e agravos em nível populacional de forma a contribuir com as ações do Sistema Único de Saúde.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Amazonas 5, 6, 13, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177
Antivirais 12, 8, 89, 95, 117, 119, 121, 131, 132, 134, 137, 140, 141, 142, 160
Azitromicina 12, 104, 105, 106, 107, 109, 110, 117, 119, 120, 160

B

Betacoronavírus 11, 12, 14, 27, 136, 154
Brasil 2, 5, 6, 8, 10, 13, 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 51, 61, 62, 73, 95, 99, 100, 101, 102, 112, 114, 116, 121, 151, 152, 153, 155, 156, 157, 158, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 175, 176

C

Câmera termográfica 93, 98, 99
Ciência 2, 3, 4, 5, 7, 6, 161, 176
Cloroquina 68, 89, 112, 113, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 160
Cobalamina 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57
Coinfecção 13, 151, 152, 153, 157, 161
Compostos fitoquímicos 132, 134
Coronavírus 11, 12, 2, 9, 11, 12, 14, 18, 20, 21, 22, 27, 33, 49, 51, 52, 60, 61, 62, 64, 66, 68, 76, 79, 81, 82, 83, 91, 93, 94, 100, 101, 104, 106, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 123, 124, 125, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 151, 152, 153, 154, 156, 157, 161, 166, 172, 173, 175, 177
COVID-19 2, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 37, 38, 49, 50, 51, 52, 53, 55, 56, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 98, 99, 100, 101, 102, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 136, 137, 141, 142, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177

D

Design de código aberto 10, 32, 34
Detecção molecular 21

E

Emergência em Saúde Pública 166

Epidemiologia 1, 147, 155, 162, 165, 176, 177

F

Farmácia 112, 131

Fisiopatologia 10, 11, 12, 13, 14, 17, 18, 58, 60, 62, 63, 83, 84

H

Hidroxicloroquina 12, 68, 87, 89, 104, 105, 106, 107, 110, 112, 113, 115, 117, 118, 119, 120, 121, 160

I

Incidência 13, 86, 136, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173

Infecções por Coronavírus 11, 12

Infectividade 84, 148

L

Letalidade 6, 7, 114, 133, 146, 147, 148, 149

M

Manifestações cutâneas 77, 79

Manifestações neurológicas 60, 64, 65, 66

Medicina 49, 50, 58, 76, 81, 92, 124, 131, 144, 151, 158, 162, 164, 177

Metil-12 51

Metilcobalamina 51, 52, 53, 55, 56, 57

Mortalidade 8, 12, 4, 12, 18, 83, 85, 89, 94, 104, 105, 106, 107, 110, 111, 126, 129, 146, 149, 166, 173

P

Pandemia 8, 2, 3, 5, 7, 8, 9, 10, 20, 22, 51, 53, 57, 61, 67, 69, 70, 71, 79, 81, 83, 89, 91, 93, 94, 98, 101, 114, 116, 124, 125, 126, 128, 132, 134, 136, 137, 143, 147, 151, 152, 153, 162, 166, 173, 174, 175, 176

R

RT-PCR 20, 21, 22, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 157, 159

S

Saponinas 12, 131, 132, 133, 134, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145

SARS-CoV-2 8, 11, 2, 3, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 20, 21, 22, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 52, 58, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 71, 72, 73, 75, 77, 78, 81, 82, 83, 85, 86, 87, 89, 90, 93, 94, 95, 106, 107, 110, 112, 113, 114, 115, 117, 119, 120, 122, 123, 128, 129, 130, 144, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 160, 161, 165, 166, 167

Saúde Coletiva 131, 176, 177

Saúde Pública 1, 2, 6, 7, 9, 10, 22, 33, 50, 61, 96, 104, 106, 114, 131, 133, 134, 135, 144, 157, 161, 166, 175, 176, 177

Síndrome Respiratória Aguda Grave 33, 61, 62, 76, 77, 78, 112, 114, 136, 147, 152

Sistema cardíaco 82, 89

SWAB 10, 32, 36, 37, 42, 46, 48, 49, 50

T

Testes de manuseio 32, 35, 40, 43, 49

Testes moleculares 10, 20, 22, 24, 25, 29, 33

Transmissibilidade 2, 3, 22, 104, 106, 146, 148, 149

V

Vigilância Epidemiológica 122

***COVID-19 no Brasil:
Os Múltiplos Olhares da Ciência
para Compreensão e Formas de
Enfrentamento***

www.atenaeditora.com.br 

contato@atenaeditora.com.br 

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

www.facebook.com/atenaeditora.com.br 

***COVID-19 no Brasil:
Os Múltiplos Olhares da Ciência
para Compreensão e Formas de
Enfrentamento***

www.atenaeditora.com.br 

contato@atenaeditora.com.br 

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

www.facebook.com/atenaeditora.com.br 