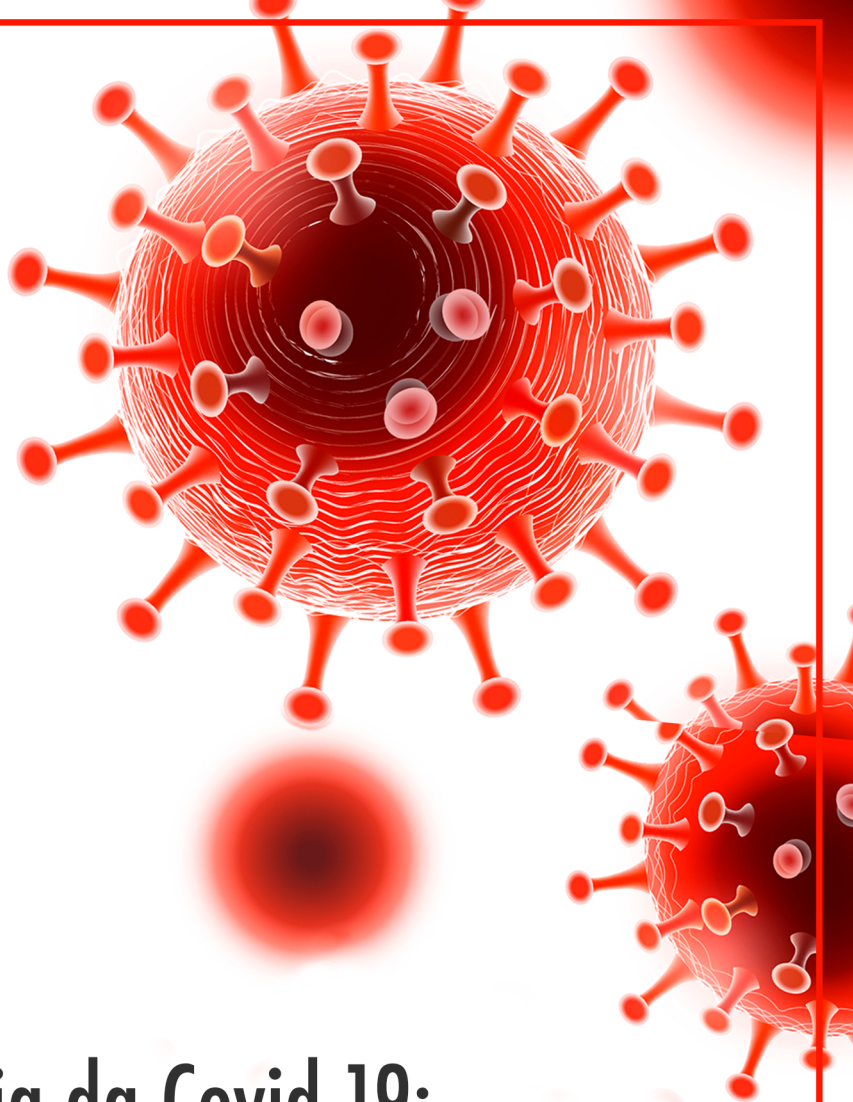


**Atena**  
Editora  
Ano 2020

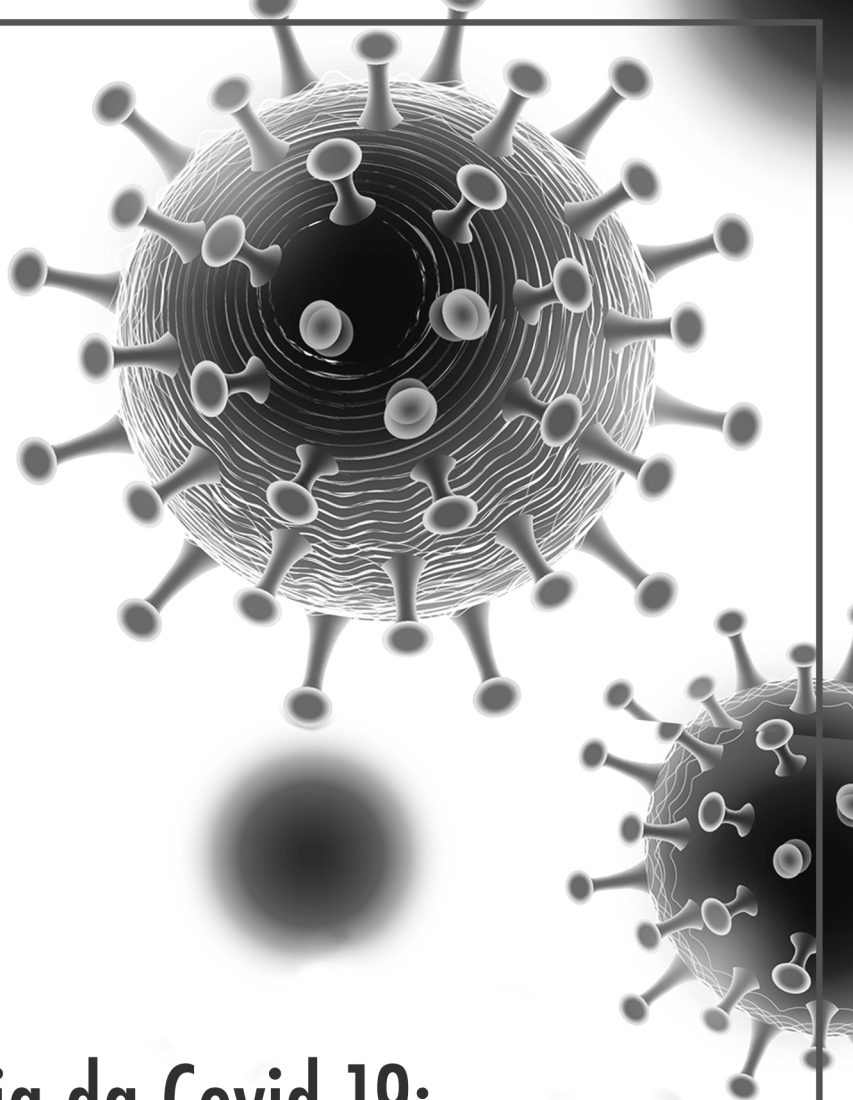


# Pandemia da Covid-19:

# Uma Visão **Multidisciplinar**

Juliane Cabral Silva  
Kelly Cristina Lira de Andrade  
José Roberto de Oliveira Ferreira  
David dos Santos Calheiros  
(Organizadores)

**Atena**  
Editora  
Ano 2020



# Pandemia da Covid-19:

# Uma Visão Multidisciplinar

Juliane Cabral Silva  
Kelly Cristina Lira de Andrade  
José Roberto de Oliveira Ferreira  
David dos Santos Calheiros  
(Organizadores)

**Editora Chefe**  
Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

**Assistentes Editoriais**

Natalia Oliveira

Bruno Oliveira

Flávia Roberta Barão

**Bibliotecária**

Janaina Ramos

**Projeto Gráfico e Diagramação**

Natália Sandrini de Azevedo

Camila Alves de Cremo

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-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

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

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. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná

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. Daniel Richard Sant’Ana – Universidade de Brasília  
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia  
Profª Drª Dilma Antunes Silva – Universidade Federal de São Paulo  
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  
Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas  
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás  
Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão  
Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves -Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri  
Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília  
Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina  
Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira  
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> 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<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco  
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará  
Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí  
Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas  
Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará  
Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma  
Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Natiéli Piovesan – Instituto Federaci do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá  
Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados  
Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino  
Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora  
Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> 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. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás  
Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> 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<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Érica de Melo Azevedo – Instituto Federal do Rio de Janeiro  
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará  
Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho  
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Luciana do Nascimento Mendes – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte

Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá  
Profª Drª Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba  
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Profª Drª Priscila Tessmer Scaglioni – Universidade Federal de Pelotas  
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

### **Linguística, Letras e Artes**

Profª Drª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins  
Profª Drª Angeli Rose do Nascimento – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro  
Profª Drª Carolina Fernandes da Silva Mandaji – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Profª Drª 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 do Paraná  
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. Andréa Cristina Marques de Araújo – Universidade Fernando Pessoa  
Profª Drª Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico  
Profª Drª Andrezza Miguel da Silva – Faculdade da Amazônia  
Profª Ma. Anelisa Mota Gregoleti – Universidade Estadual de Maringá  
Profª Ma. Anne Karynne da Silva Barbosa – Universidade Federal do Maranhão  
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. Clécio Danilo Dias da Silva – Universidade Federal do Rio Grande do Norte  
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. Euvaldo 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. Me. Givanildo de Oliveira Santos – Secretaria da Educação de Goiás  
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 Alborno – 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. Lillian 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. Dr. 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

Profª Ma. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal

Prof. Me. Robson Lucas Soares da Silva – Universidade Federal da Paraíba

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



## Pandemia da Covid-19: uma visão multidisciplinar

**Editora Chefe:** Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira  
**Bibliotecária:** Janaina Ramos  
**Diagramação:** Natália Sandrini de Azevedo  
**Correção:** Flávia Roberta Barão  
**Edição de Arte:** Luiza Alves Batista  
**Revisão:** Os Autores  
**Organizadores:** Juliane Cabral Silva  
Kelly Cristina Lira de Andrade  
José Roberto de Oliveira Ferreira  
David dos Santos Calheiros

### Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

P189 Pandemia da Covid-19: uma visão multidisciplinar / Organizadores Juliane Cabral Silva, Kelly Cristina Lira de Andrade, José Roberto de Oliveira Ferreira. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2020.

Outro organizador  
David dos Santos Calheiros

Formato: PDF  
Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader  
Modo de acesso: World Wide Web  
Inclui bibliografia  
ISBN 978-65-5706-543-3  
DOI 10.22533/at.ed.433202810

1. Epidemia. 2. Pandemia. 3. COVID-19. 4. Multidisciplinar. I. Silva, Juliane Cabral (Organizadora). II. Andrade, Kelly Cristina Lira de (Organizadora). III. Ferreira, José Roberto de Oliveira (Organizador). IV. Título.  
CDD 614.5

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

### Atena Editora

Ponta Grossa – Paraná – Brasil  
Telefone: +55 (42) 3323-5493  
[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)  
contato@atenaeditora.com.br

## **APOIO FINANCEIRO**

Pró-reitoria de Pesquisa e Pós-graduação da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas - UNCISAL (Processo N° 410100000013484/2020).

## APRESENTAÇÃO

A ideia da elaboração deste livro surgiu a partir da observação e discussão de um grupo de pesquisadores de diversas áreas da saúde que questionaram quais as pesquisas atuais e aprendizados que a pandemia da Covid-19 proporcionaria no enfrentamento de novas doenças e/ou pandemias.

Para uma compreensão e visão global das doenças, foi construído um capítulo que apresenta um breve histórico das pandemias, conceitos importantes, medidas tomadas e perspectivas do impacto da pandemia em diversos campos. Na pesquisa básica e aplicada, são apresentados os processos de infecção no hospedeiro e os modelos animais que estão sendo utilizados para melhor compreensão do vírus. Em seguida, o processo de resposta imunológica, visto que é importante para a compreensão do diagnóstico, tratamento sintomático e a própria fisiopatologia da Covid-19, uma vez que os danos causados pelo vírus não se limitam as vias aéreas, mas sim à múltiplos órgãos.

Dentre as diversas abordagens sobre a temática, um capítulo inteiro é dedicado à pesquisa clínica para a Covid-19. Nele, os leitores poderão encontrar os princípios para planejamento de pesquisas, assim como a importância do desenho metodológico a partir de cada objetivo.

Os capítulos voltados para os sinais e sintomas auditivos e otoneurológicos, assim como as possibilidades de tratamento, trazem uma atualização sobre todas as publicações na área, possibilitando que os leitores entendam a temática e incentivando o aprofundamento para as novas descobertas.

A obra também apresenta a importância das Tecnologias de Informação e Comunicação (TICs) como possibilidade para pensar novas formas de se relacionar neste momento de pandemia e de desempenhar as ocupações diárias, possibilitando a interlocução da Terapia Ocupacional com as novas ferramentas para o cuidado na reabilitação infantil e a telessaúde.

Considerando as repercussões da Covid-19 no âmbito da educação, discute-se na obra a suspensão das atividades e aulas presenciais, assim como a adoção do ensino emergencial à distância como forma de dar continuidade ao período letivo, descrevendo parte dos desafios e das perspectivas para a implementação desse modelo de educação no Brasil neste momento de pandemia.

Dra. Juliane Cabral Silva

Dra. Kelly Cristina Lira de Andrade

Dr. José Roberto de Oliveira Ferreira

Dr. David dos Santos Calheiros

## PREFÁCIO

Maceió, Brasil, ano de 2020.

O que dizer desse ano? Como descrever essa passagem marcada tão distintamente na história da humanidade?

A obra aqui apresentada convida a todos a caminhar por uma pequena, mas significativa parte dessa trajetória.

O surgimento da pandemia pela Covid-19, em nível mundial, trouxe à tona fragilidades instaladas nas mais diversas formas do viver, tanto nas formas individuais em que nos relacionamos com a vida quanto nas formas coletivas.

À medida que o vírus SARS-CoV-2, também conhecido como Novo Corona Vírus, se instalava em um determinado país, suas concepções de cuidado e saúde, liberdade, economia, política, entre outras áreas, começavam a ser questionadas.

A maior parte dos países se movimentou, esquematicamente, em quatro formas para se defender da crise estabelecida: contenção, mitigação, supressão e recuperação. Com o objetivo de diminuir a transmissão da doença, o isolamento social, seja horizontal ou vertical, também foi adotado em várias partes do mundo.

Assim também ocorreu no Brasil.

Por ser indicada mundialmente como um desafio sanitário, a geração de informações em tempo real passou a ser imprescindível na busca conjunta por soluções para minimizar a velocidade de sua disseminação, a letalidade de seus efeitos nas populações e os impactos sentidos nos diferentes setores afetados.

Esta realidade, imposta pelo surgimento de um vírus que em muitos casos é letal e que articulado a outras implicações, imprime em toda a sociedade novos hábitos, ao longo do seu alastramento - quase que planetário - deixa claro que o que se busca não é simples e o caminho tampouco curto.

A Ciência foi provocada, de forma inimaginável, a dar respostas emergentes, a produzir novos conhecimentos, a salvar vidas no olho do furacão!

Considerando a singularidade de cada país que foi atingido e a forma com que cada um procede para produzir ciência, a pesquisa tornou-se o meio catalizador para que o mundo se unisse em busca de soluções.

A necessidade de mobilização conjunta de diferentes esferas pôde potencializar redes de colaboração não somente no diálogo entre as ciências básicas, as aplicadas e as sociais, mas também entre os interesses privados e públicos, ampliando sobremaneira a possibilidade de facejar essa conjuntura complexa. Assim, essa recente experiência trouxe inéditas parcerias, nunca antes efetivadas.

Algumas particularidades nas discussões e ações necessárias para o

enfrentamento dessa nova condição, fizeram emergir no campo brasileiro, o entrelaçamento do senso comum e do conhecimento científico, colocando em risco o bem-estar social.

Em resposta a isso e para subsidiar a implantação de medidas de saúde pública que beneficiassem a população brasileira, em que pese suas desigualdades sociais, territoriais e assistenciais, diferentes comunidades científicas tiveram que se unir para fortalecer a comunicação científica, alinhar interesses individuais e coletivos e lidar com as questões políticas intensificadas no âmago dessa crise.

Nesse contexto ainda presente, a elaboração de pesquisas e publicações de cunho científico que possam incrementar melhorias nas condutas e indicar possíveis caminhos são estratégias necessárias para o fortalecimento do conhecimento e superação das dificuldades.

Os trabalhos apresentados neste livro, portanto, pretendem traçar conjuntamente indicadores e ferramentas que possam apoiar as principais evidências científicas, discutir protocolos diagnósticos e de tratamento, além de apontar tecnologias possíveis de serem utilizadas na promoção da saúde e do ensino no atual cenário.

O convite que se faz em sua leitura é de incitar a reflexão e o conhecimento, pautados na ciência, sobre problemas presentes na perspectiva de um futuro pós-pandemia.

Dra. Mara Cristina Ribeiro  
Professora Titular da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de  
Alagoas (UNCISAL)  
Pró-Reitora de Pesquisa e Pós-Graduação da UNCISAL

## SUMÁRIO

### **CAPÍTULO 1..... 1**

#### **PANDEMIA COVID-19**

Arthur Maia Paiva  
Luiz Ricardo Berbert  
Klaysa Moreira-Ramos

**DOI 10.22533/at.ed.4332028101**

### **CAPÍTULO 2.....11**

#### **PESQUISA CLÍNICA PARA COVID-19**

Kelly Cristina Lira de Andrade  
Felipe Camilo Santiago Veloso  
Aline Tenório Lins Carnaúba  
Klinger Vagner Teixeira da Costa  
Pedro de Lemos Menezes

**DOI 10.22533/at.ed.4332028102**

### **CAPÍTULO 3..... 22**

#### **BIOLOGIA DO SARS-CoV-2: INFECÇÃO NO HOSPEDEIRO HUMANO E MODELOS ANIMAIS EXPERIMENTAIS**

Luiz Ricardo Berbert  
Felipe Cavalcanti Carneiro da Silva  
Bruna dos Santos Sousa  
João Marcelo de Castro e Sousa  
Thaís de Oliveira Nascimento  
José Roberto de Oliveira Ferreira  
Rayran Walter Ramos de Sousa  
Paulo Michel Pinheiro Ferreira

**DOI 10.22533/at.ed.4332028103**

### **CAPÍTULO 4..... 30**

#### **RESPOSTA IMUNOLÓGICA CONTRA SARS-CoV-2 E SEUS DESAFIOS**

Klaysa Moreira-Ramos  
Luiz Ricardo Berbert  
Maria Clara Motta Barbosa Valente  
Marvin Paulo Lins

**DOI 10.22533/at.ed.4332028104**

### **CAPÍTULO 5..... 43**

#### **ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS DA COVID-19**

Fernando Wagner da Silva Ramos  
Jhony Willams Gusmão do Nascimento  
Klaysa Moreira-Ramos  
Lucas Torres Coelho Freitas  
Luciana Aparecida Corá  
Maria Danielma dos Santos Reis

**DOI 10.22533/at.ed.4332028105**

**CAPÍTULO 6..... 55**

**DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA COVID-19**

Adriane Borges Cabral  
Allana Bandeira Carrilho  
Juliane Cabral Silva  
Thiago José Matos Rocha  
Danielle Custódio Leal  
Luiz Arthur Calheiros Leite

**DOI 10.22533/at.ed.4332028106**

**CAPÍTULO 7..... 63**

**SINAIS E SINTOMAS AUDITIVOS E OTONEUROLÓGICOS NOS CASOS DE COVID-19**

Elizângela Dias Camboim  
Ilka do Amaral Soares  
Lauralice Raposo Marques  
Liliane Correia Toscano de Brito Dizeu  
Luciana Castelo Branco Camurça Fernandes

**DOI 10.22533/at.ed.4332028107**

**CAPÍTULO 8..... 73**

**POSSÍVEIS TRATAMENTOS AUDITIVOS E VESTIBULARES EM PACIENTES ACOMETIDOS POR COVID-19**

Ilka do Amaral Soares  
Elizângela Dias Camboim  
Lauralice Raposo Marques  
Luciana Castelo Branco Camurça Fernandes  
Liliane Correia Toscano de Brito Dizeu

**DOI 10.22533/at.ed.4332028108**

**CAPÍTULO 9..... 81**

**DESMISTIFICANDO A UTILIZAÇÃO DE PLANTAS PARA O TRATAMENTO DE COVID-19**

Simone Paes Bastos Franco  
Júliana Mikaelly Dias Soares  
Danielle Custódio Leal  
Maria do Carmo Borges Teixeira  
Jessé Marques da Silva Junior Pavão  
Aldenir Feitosa dos Santos  
Jackson Roberto Guedes da Silva Almeida  
Juliane Cabral Silva

**DOI 10.22533/at.ed.4332028109**

**CAPÍTULO 10..... 93**

**TRATAMENTO FARMACOLÓGICO UTILIZADO PARA COVID-19**

Thiago José Matos Rocha  
Adriane Borges Cabral



Fernando Wagner da Silva Ramos  
Luiz Arthur Calheiros Leite  
Maria do Carmo Borges Teixeira  
Sarah Raquel Gomes de Lima Saraiva  
Deuzilane Muniz Nunes  
Juliane Cabral Silva

**DOI 10.22533/at.ed.43320281010**

**CAPÍTULO 11 ..... 108**

**REABILITAÇÃO EM TEMPO DE PANDEMIA: NOVAS FERRAMENTAS PARA O CUIDADO E A EXPERIÊNCIA DE TERAPEUTAS OCUPACIONAIS**

Flávia Calheiros da Silva  
Emanuele Mariano de Souza Santos  
David dos Santos Calheiros

**DOI 10.22533/at.ed.43320281011**

**CAPÍTULO 12.....119**

**A TECNOLOGIA EM TEMPO DE PANDEMIA: O CUIDADO EM SAÚDE E AS OCUPAÇÕES HUMANAS**

Lidiane Medeiros Melo  
Rita de Cássia Rêgo Klüsener  
Flávia Calheiros da Silva  
David dos Santos Calheiros

**DOI 10.22533/at.ed.43320281012**

**CAPÍTULO 13..... 129**

**EDUCAÇÃO SUPERIOR NO BRASIL: DESAFIOS E PERSPECTIVAS EM TEMPO DE PANDEMIA**

Alessandra Bonorandi Dounis  
Waldez Cavalcante Bezerra  
David dos Santos Calheiros  
Emanuele Mariano de Souza Santos  
Monique Carla da Silva Reis

**DOI 10.22533/at.ed.43320281013**

**SOBRE OS ORGANIZADORES ..... 147**

**SOBRE OS REVISORES..... 148**

**SOBRE OS AUTORES ..... 151**

**ÍNDICE REMISSIVO..... 158**

# CAPÍTULO 1

## PANDEMIA COVID-19

Data de aceite: 01/09/2020

**Arthur Maia Paiva**

**Luiz Ricardo Berbert**

**Klaysia Moreira-Ramos**

### 1 | INTRODUÇÃO

A história da humanidade é marcada pelo surgimento de pandemias, que muitas vezes se repetem e, por vezes, acabam se tornando agravos endêmicos com os quais o homem passa a conviver por décadas, séculos ou milênios. Em grande parte, tais pandemias foram causadas por vírus como a gripe espanhola, influenza suína, Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)<sup>1</sup>. No caso de HIV, comorbidades, como HIV-tuberculose, HIV- hepatites B e/ou C, HIV-leishmaniose produziram desfechos clínicos mais graves para ambas patologias<sup>2</sup>.

A tuberculose, por exemplo, teve sua primeira grande “onda”, quando o homem começou a escravizar o próprio homem, sendo causada por uma cepa do *Mycobacterium africanum*<sup>3,4</sup>. A segunda grande “onda”, desta vez pelo *Mycobacterium tuberculosis*, sobreveio com a revolução industrial e as grandes aglomerações populacionais nas cidades, ficando conhecida como a “peste branca” que, nos séculos XVII e XVIII, causou um quarto de

todas as mortes entre adultos na população europeia<sup>5</sup>. Atualmente, com a pandemia da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS), estamos vivenciando a terceira grande “onda” da pandemia de tuberculose, na qual cerca de 10% de todos os casos novos que surgem são decorrentes de reativação endógena do *Mycobacterium tuberculosis* causada por HIV<sup>6</sup>.

Apesar dos progressos resultantes da mobilização mundial e investimentos na área – e que fizeram com que em nenhuma outra doença que tenha assolado a humanidade fossem vistos tantos progressos científicos em tão curto espaço de tempo – HIV/AIDS ainda carece de uma cura medicamentosa ou da descoberta de uma vacina capaz de controlá-lo<sup>7</sup>.

A varíola, resultante da mutação do vírus da varíola bovina, foi a primeira e única doença pandêmica totalmente erradicada da humanidade em 1979, graças ao desenvolvimento da vacina em 1796, após milhares de anos assolando a humanidade e causando a morte de mais de 300 milhões de pessoas no início do século XX<sup>8</sup>.

Ainda no mesmo século (1918-1919), a emergência do vírus Influenza A/H1N1 levou a uma desastrosa pandemia global, chamada “Gripe Espanhola”, considerada a maior pandemia da história da humanidade, infectando cerca de um terço da população mundial na época e causando 50-100 milhões de mortes<sup>9</sup>. Em 2009, o H1N1 ressurgiu na forma de um

vírus da gripe A triplamente recombinante, decorrente de uma combinação de cepas humanas, suínas e de aves eurásianas<sup>10</sup>, e que causou a chamada “gripe suína”. Foi reportada em mais de 214 países<sup>11</sup>, estimando-se uma ocorrência em torno 200 milhões de casos<sup>12</sup> e mais de 280 mil mortes apenas no primeiro ano da pandemia<sup>13</sup>. Aproximadamente 10 a 30% dos pacientes hospitalizados foram internados em unidades de terapia intensiva, e as taxas de mortalidade destes tendo variado entre 25 a 32%<sup>12</sup>. Como se tratava de um vírus influenza, cuja tecnologia para produção da vacina já era conhecida, o licenciamento dela foi realizado sob caráter extraordinário em outubro de 2009. A partir de então, com a vacinação da população susceptível, atualmente é considerado um vírus sazonal prevenível por vacinação anual<sup>14</sup>.

## 2 | PANDEMIAS POR CORONAVÍRUS

Os coronavírus formam um grupo de vírus que infectam mamíferos e aves produzindo uma ampla variedade de doenças<sup>6</sup>. Todos os coronavírus que infectam humanos são patógenos primariamente respiratórios e existem evidências de que foram inicialmente procedentes de morcegos, seus hospedeiros naturais, e transmitidos aos humanos através de contato com um hospedeiro intermediário, provavelmente o civeta de palma mascarado (*Paguma larvata*) ou o cão-guaxinim (*Nyctereutes procyonoides*) para Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV), camelos para Coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) e o Pangolim para o novo Coronavírus da COVID-19 (SARS-CoV-2), consumidos como iguarias da culinária no sul da China<sup>15</sup>. São, portanto, de origem zoonótica, podendo causar quadros de síndrome respiratória grave e fatal.

Durante o inverno de 2002 a 2003, surgiu uma nova e alarmante doença humana denominada síndrome respiratória aguda grave, a SARS, ou SRAG, em português, causada pelo coronavírus SARS-COV<sup>16</sup>. A SARS foi inicialmente identificada em novembro de 2002 em Guangdong (antigo Cantão), província costeira no sudeste da China, e daí se propagou para Hong Kong e depois para 29 países, principalmente Taiwan, Singapura, Vietnam, Canadá e Estados Unidos, causando 8096 prováveis casos e 774 mortes. Houve uma rápida intervenção coordenada pela Organização Mundial de Saúde, que resultou no fim da pandemia em julho de 2003<sup>17</sup>.

Uma década depois, em junho de 2012, foi isolada uma cepa de coronavírus previamente desconhecida no escarro de um paciente de 64 anos internado em um hospital em Jeddah, na Arábia Saudita, com quadro de grave pneumonia notavelmente semelhante ao da SARS de 2003, que evoluiu para óbito com insuficiência respiratória e renal<sup>18</sup>. Este relato foi seguido por vários outros, identificando indivíduos graves em sua maioria, dando origem à Síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS).

Até o final de dezembro de 2018, foram relatados globalmente um total de 2.279 casos confirmados, incluindo 806 mortes associadas (taxa de letalidade-caso: 35,3%), principalmente na Arábia Saudita (1.901 casos e 732 mortes)<sup>19</sup>.

A atual pandemia da doença oficialmente denominada Covid-19 pela OMS, causada pelo novo coronavírus denominado SARS-CoV-2, conforme *International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV)<sup>20</sup>, teve início em Wuhan, província de Hubei, China<sup>21</sup>. Apresenta-se como um desastre sem precedentes e representa o maior desafio em saúde pública desde a gripe espanhola<sup>22</sup>. Em pouco mais de seis meses, infectou mais de 15 milhões de pessoas no mundo, causando mais de 640 mil mortes. No Brasil, no mesmo período, resultou em 2,3 milhões de pessoas infectadas e mais de 85 mil mortes, alcançando média semanal superior a mil mortes diárias<sup>23</sup>. Globalmente, na ausência de uma vacina eficaz e amplamente disponível, a pandemia indubitavelmente poderá ultrapassar 20 milhões de infectados e 1 milhão de mortes antes do final de 2020. O Brasil que, juntamente com os Estados Unidos, se tornou o epicentro da epidemia, poderá ultrapassar 3 milhões de infectados e 150 mil mortes neste mesmo período. Juntos, os dois países respondem por mais da metade de todas as novas infecções diárias<sup>23</sup>.

## 2.1 Origem da Pandemia Covid-19

Em dezembro de 2019, adultos em Wuhan, capital da província de Hubei, na China, começaram a ser admitidos em hospitais locais com grave pneumonia de causa desconhecida, muitos dos quais tiveram em comum uma exposição ao mercado atacadista de frutos do mar de Huanan, que também comercializava animais vivos<sup>24,25</sup>.

O agente causal foi rapidamente identificado como um novo coronavírus, porém apresentando transmissibilidade e infectividade mais elevadas, quando comparado com SARS-CoV e MERS-CoV. Foram reportados vários casos em outras províncias e países, tais como Tailândia, Japão e Coreia do Sul decorrentes de contatos com pessoas que haviam retornado de Wuhan após a comemoração do Ano Novo Chinês<sup>26</sup>.

Desde o relato dos primeiros casos no final de dezembro de 2019, a infecção se propagou rápida e globalmente para todos os continentes, exceto Groelândia, causando enorme sofrimento e perda de vidas em curto espaço de tempo. Evidências recentes sugerem que o vírus poderia já estar em circulação alguns meses antes do relato de seu primeiro caso<sup>27</sup>. O encontro de material genético viral em água de esgoto coletada em Santa Catarina no final de novembro de 2019 demonstra indícios de que o SARS-CoV-2 também já circulava no Brasil antes do primeiro caso reportado nas Américas em 27 de janeiro de 2020<sup>28</sup>.

## 2.2 Dinâmica da Transmissão

A transmissão do SARS-CoV-2 é inter-humana por meio de contato direto, indireto ou próximo através de secreções infectadas, como saliva e secreções respiratórias ou suas gotículas provenientes do trato respiratório quando uma pessoa infectada tosse, espirra, fala ou canta e através de aerossóis<sup>29,30</sup>. Embora pacientes sintomáticos sejam considerados como a principal fonte de infecção, pesquisas recentes indicam que indivíduos assintomáticos ou no período de incubação infectados pelo SARS-CoV-2 também possam transmitir o vírus<sup>31-33</sup>. Pacientes em fase de convalescência ainda podem portar o vírus e serem potenciais transmissores por algumas semanas após os sintomas.<sup>32</sup>, ou a possibilidade de uma rota fecal-oral, pela evidência de infecção intestinal pelo SARS CoV-2<sup>34</sup>.

Estimativas do período de incubação variam de 1 a 14 dias, com mediana de 5 a 6 dias, embora relatos sugiram que pode ser de até 24 dias, maior portanto que os 14 dias que a OMS tem usado em suas políticas de quarentena<sup>35</sup>. O elevado potencial de transmissibilidade do vírus pode estar relacionado com carga viral elevada e algumas vezes depois do fim dos sintomas. Estima-se que em ambientes com grandes agrupamentos familiares, 44% dos casos secundários foram infectados durante o período pré-sintomático dos casos índice, ou seja, entre 2 a 3 dias antes do aparecimento dos sintomas<sup>36</sup>. A capacidade de infecção tende a diminuir significativamente após 8 dias de sintomas, embora material genético do vírus já tenha sido detectado por uma mediana de 20 dias após o início dos sintomas, chegando a 37 entre sobreviventes em Wuhan.

O número esperado de casos secundários, também chamado de número reprodutivo ( $R_0$ ), ocasionado por uma única pessoa infectada em uma população susceptível, indica o risco de transmissibilidade de um agente infeccioso. Quando o índice  $R_0 > 1$ , considera-se uma alta probabilidade de transmissão. Se  $R_0 < 1$  o risco de transmissão é bem menor. Para SARS-CoV-2,  $R_0$  foi inicialmente estimado entre 2 e 3, considerado um potencial de transmissibilidade superior ao SARS e a MERS<sup>25</sup>. Em estudo na província de Hubei, observou-se uma média de  $R_0 = 6,49$  no início da pandemia, quando não havia ainda medidas efetivas de controle<sup>37</sup>.

A incidência de infecção por SARS-CoV-2 é mais frequente em adultos do sexo masculino, sendo que a maior proporção de casos graves ocorre em adultos com idade  $\geq 60$  anos e naqueles com certas condições subjacentes, como doenças cardiovasculares e cerebrovasculares e diabetes<sup>38</sup>.

## 2.3 Medidas de Controle

Na situação atual, diante de um cenário extremamente globalizado, procurou-se fechar as fronteiras na tentativa de contenção do vírus. Em algumas localidades, foram utilizadas as estratégias de *lockdown* (imposição de restrição à circulação

da população em lugares públicos, permitindo apenas, de forma limitada, para questões essenciais, como ir a farmácias, supermercados ou hospitais) e medidas adotadas tardiamente como o uso de máscara pela população em geral, não apenas pelos infectados ou profissionais de saúde. Outras estratégias incluíram a lavagem constante de mãos, uso de antissépticos como álcool 70% líquido ou em gel, aspersão de soluções de hipoclorito 0,5% em superfícies, distanciamento social, uso de viseiras ou *face shields*, entre outras.

A abordagem de “achatamento da curva” refere-se a uma combinação de estratégias para retardar a disseminação da Covid-19 e reduzir sua mortalidade, podendo ser definidas três curvas fundamentais: curva de infecção, curva de mortalidade e curva de recuperação ou, em outras palavras, a área total sob a curva representa o número total de pessoas infectadas, que será igual ao número de pessoas que faleceram, somado ao número de pessoas que se recuperam; para salvar vidas deve-se diminuir a área sob a Curva de Mortalidade<sup>39</sup>.

O isolamento social tem sido uma das principais estratégias para o controle da pandemia, favorecendo o achatamento da curva de demanda por assistência médica. Evitar o limiar da capacidade hospitalar é uma maneira pela qual “achatar a curva” pode salvar vidas, pois quando atingimos esse limite a mortalidade aumenta, não porque não poderíamos ter salvado essas vidas, mas pela falta de recursos para salvá-las, porque não há leitos ou respiradores suficientes em UTI, ou seja, não podemos todos ficar doentes ao mesmo tempo. Com isso, ganhar-se-ia tempo para adquirir mais ventiladores, aumentar o número de leitos de UTI e a capacidade instalada em enfermarias, elevando o limiar da capacidade hospitalar a um ponto em que a curva não o ultrapasse e, potencialmente, também se ganha tempo até encontrar uma cura, uma vacina ou medicamento eficaz<sup>39</sup>. Ressalta-se também que o somatório das estratégias de isolamento social, uso de máscaras adequadas e higienização é, atualmente, a melhor estratégia de prevenção e controle da pandemia.

Em resposta à Covid-19, muitos países utilizam uma combinação de atividades visando retardar a ocorrência de grandes surtos de pacientes e adequação da demanda por leitos hospitalares, simultaneamente protegendo os mais vulneráveis à infecção, como os idosos e indivíduos com comorbidades, medidas estas que incluem níveis variados de identificação de casos e rastreamento de contatos, auto-isolamento ou quarentena; promoção de medidas de saúde pública, incluindo lavagem das mãos, etiqueta respiratória e distanciamento social; conscientização da população; preparação do sistema de saúde para uma onda de pacientes gravemente enfermos que requerem isolamento, oxigênio e ventilação mecânica; fortalecimento da prevenção e controle de infecções nas unidades de saúde e instalações de lar de idosos; adiamento ou cancelamento de eventos públicos de

grande porte<sup>40</sup>.

## 2.4 Impactos da Pandemia

A pandemia da Covid-19 representa uma enorme crise global de saúde, associada a uma crise econômica, social e política, com efeitos potencialmente devastadores, exigindo mudança de comportamento em larga escala e impondo impactos psicológicos significativos aos indivíduos.

A pandemia produziu um impacto econômico global de enorme magnitude, a uma velocidade alarmante, levando a fortes recessões em muitos países e à previsão inicial de uma redução de pelo menos 5,2% no PIB mundial em 2020, ou de 7,4% se considerarmos apenas a América Latina e Caribe, reduzindo a renda per capita de todas as regiões de economias emergentes e em desenvolvimento, levando milhões de pessoas de volta à pobreza, além de agravar ainda mais a situação dos que já se encontravam nesta situação<sup>41</sup>. O alarmante número diário de infectados e de mortes concorrem para sobrecarregar o sistema de saúde, aumentando a necessidade de suprimentos médicos, equipamentos, leitos e profissionais de saúde, com risco de colapso na ausência de políticas de restrição e isolamento social impostas para reduzir a propagação da doença<sup>39,40</sup>.

Apesar da necessidade de distanciamento social e de quarentena, o medo da morte, isolamento social, mudanças nas relações familiares, restrição de acesso a serviços, instabilidade econômica e incertezas resultam em forte impacto psicossocial<sup>42</sup>, produzindo ansiedade, irritabilidade, insônia, depressão, distúrbios de estresse pós-traumático e grande sofrimento psicológico<sup>43</sup>. Globalmente, houve também aumento no número de casos de violência doméstica, principalmente entre crianças e mulheres em relacionamentos abusivos, nestas últimas com um crescimento de 40% ou 50% no Brasil<sup>44</sup>. Casos de suicídio relacionados à Covid-19 foram relatados ao redor do mundo, nos quais dificuldades financeiras, xenofobia, estigma e medo de contágio podem ter contribuído<sup>45</sup>.

## 3 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pandemia pelo novo coronavírus é um capítulo da história da humanidade e da medicina que ainda está sendo escrito e cujas particularidades de transmissão, patogenicidade, apresentação clínica, abordagem e letalidade, bem como impacto na economia mundial e modos de vida social ainda são objeto de estudo. Sua alta prevalência a colocará no posto de uma das maiores pandemias de todos os tempos, modificando drasticamente a organização social como conhecemos. Atualmente, a esperança de um controle duradouro repousa na descoberta de uma vacina eficaz.



## LISTA DE ABREVIações

AIDS	Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
Covid-19	Doença pelo coronavírus 2019 (do inglês "Coronavirus Disease 2019")
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HTLV	Vírus Linfotrópico de Células T Humanas
ICTV	<i>International Committee on Taxonomy of Viruses</i>
MERS	Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS, do inglês "Middle East respiratory syndrome")
MERS-CoV	Coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio
OMS	Organização Mundial de Saúde
PIB	Produto Interno Bruto
$R_0$	Número Reprodutivo
SARS	Síndrome Respiratória Aguda Grave (do inglês "Severe Acute Respiratory Syndrome")
SARS-CoV	Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave
SARS-CoV-2	Coronavírus da COVID-19
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

## REFERÊNCIAS

1. Beilke MA, Theall KP, O'Brien M *et al.* Clinical outcomes and disease progression among patients coinfecting with HIV and human T lymphotropic virus types 1 and 2. *Clin Infect Dis.* 2004;39(2):256–63.
2. Bastos MDL, Santos SB, Souza A. *et al.* Influence of HTLV-1 on the clinical, microbiologic and immunologic presentation of tuberculosis. *BMC Infect Dis.* 2012; 12:13–5.
3. Pedreira dos Santos N, Lírio M, Moreira Mascarenhas RE. *et al.* Htlv-1 and Tuberculosis Association: a Review of the Literature. *Brazilian J Med Hum Heal.* 2014;2(2).
4. Kozłowski AG, dos Carneiro MAS, de Matos MAD. *et al.* Prevalence and genetic characterisation of HTLV-1 and 2 dual infections in patients with pulmonary tuberculosis in Central-West Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2014;109(1):118–21.
5. World Health Organization. Global tuberculosis report 2019 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2019. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf?ua=1>
6. Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ. Principles and Practice of Infectious Diseases. Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. Philadelphia: Elsevier; 2015.
7. Pai M, Behr MA, Dowdy D. *et al.* Tuberculosis. *Nat Rev Dis Prim.* 2016;2.

8. Kirby T. WHO celebrates 40 years since eradication of smallpox. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020;20(2):174.
9. Aassve A, Alfani G, Gandolfi F. *et al.* Epidemics and Trust: The Case of the Spanish Flu Epidemics and Trust: The Case of the Spanish Flu. 2020; Available from: <http://www.igier.unibocconi.it>
10. Garten RJ, Davis CT, Russell CA. *et al.* Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science* (80- ). 2009;325(5937):197–201.
11. WHO. Weekly Virological Update on 05 August 2010 [Internet]. WHO. 2010. Available from: [http://www.who.int/csr/disease/swineflu/laboratory06\\_08\\_2010/en](http://www.who.int/csr/disease/swineflu/laboratory06_08_2010/en)
12. Girard MP, Tam JS, Assossou OM. *et al.* The 2009 A (H1N1) influenza virus pandemic: A review. *Vaccine* [Internet]. 2010;28(31):4895–902.
13. Dawood FS, Iuliano AD, Reed C. *et al.* Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: A modelling study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2012;12(9):687–95.
14. Broor S, Krishnan A, Roy DS. *et al.* Dynamic patterns of circulating seasonal and pandemic A(H1N1)pdm09 influenza viruses from 2007-2010 in and around Delhi, India. *PLoS One*. 2012;7(1):1–9.
15. Drosten C, Günther S, Preiser W. *et al.* Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *N Engl J Med*. 2003; 348:1967–76.
16. WHO. World Health Organization 2003 Consensus document on the epidemiology of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Glob Heal Secur Epidemic Alert Response* [Internet]. 2003; Available from: <https://www.who.int/csr/sars/WHOconsensus.pdf?ua=1>
17. Peiris JSM, Guan Y, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome. *Nature*. 2004;10(12):88–97.
18. Zaki AM, Van Boheemen S, Bestebroer TM. *et al.* Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1814–20.
19. WHO. MERS Situation Update December 2018. 2018;(December):22765492. Available from: [https://applications.emro.who.int/docs/EMROPub\\_2018\\_EN\\_20792.pdf?ua=1&ua=1](https://applications.emro.who.int/docs/EMROPub_2018_EN_20792.pdf?ua=1&ua=1)
20. Wang L, Wang Y, Ye D, Liu Q. Review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current evidence. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(6):105948.
21. Huang C, Wang Y, Li X, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506.
22. Stübinger J, Schneider L. Epidemiology of Coronavirus COVID-19: Forecasting the Future Incidence in Different Countries. *Healthcare*. 2020;8(2):99.

23. Johns Hopkins University. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 26]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
24. Xiao K, Zhai J, Feng Y. *et al.* Isolation of SARS-CoV-2-related coronavirus from Malayan pangolins. *Nature*. 2020;583, 286-289.
25. Liu Y, Gayle AA, Wilder-smith A. *et al.* The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. 2020;27(2):1-4.
26. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). 2020;87(4):281-6.
27. Okanyene E, Rader B, Barnoon YL. *et al.* Analysis of hospital traffic and search engine data in Wuhan China indicates early disease activity in the Fall of 2019. DASHHarvard.edu:2020 [Internet]. 2020; Available from: <https://dash.harvard.edu/handle/1/42669767>
28. Fongaro G, Stoco PH, Souza DSM. *et al.* SARS-CoV-2 in human sewage in Santa Catalina, Brazil, November 2019. medRxiv [Internet]. 2020;(November 2019):2020.06.26.20140731. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.26.20140731v1>
29. Zhang R, Li Y, Zhang AL. *et al.* Identifying airborne transmission as the dominant route for the spread of COVID-19. *Proc Natl Acad Sci*. 2020;202009637.
30. Jayaweera M, Perera H, Gunawardana B. *et al.* Transmission of COVID-19 virus by droplets and aerosols: A critical review on the unresolved dichotomy. *Environ Res*. 2020;188 (May):109819.
31. Chan JFW, Yuan S, Kok KH. *et al.* A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;395(10223):514-23.
32. Rothe C, Schunk M, Sothmann P. *et al.* Transmission of 2019-NCOV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N Engl J Med*. 2020;382(10):970-1.
33. Li Q, Guan X, Wu P. *et al.* Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199-207.
34. Xiao F, Tang M, Zheng X. *et al.* Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1831-3.e3.
35. Princess D. COVID-19 — New Insights on a Rapidly Changing Epidemic. 2020;30303(December 2019):2019-20.
36. He X, Lau EHY, Wu P. *et al.* Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(5):672-5.
37. Shen M, Peng Z, Xiao Y. *et al.* Modelling the epidemic trend of the 2019 novel coronavirus outbreak in China. *bioRxiv*. 2020;2019(December 2019):2020.01.23.916726.

38. Harapan H, Itoh N, Yufika A. *et al.* Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *J Infect Public Health.* 2020;13(5):667–73.
39. Jozaghi Y. Coronavirus disease 2019—The principles of the curve, explained simply. *Head Neck.* 2020;(May):1539–42.
40. Bedford J, Enria D, Giesecke J. *et al.* COVID-19: towards controlling of a pandemic. *Lancet.* 2020;395(10229):1015–8.
41. World Bank Group. *Global Economic Prospects: The Financial Crisis and the Global South.* 2020. 37-62 p.
42. Douglas M, Katikireddi SV, Taulbut M. *et al.* Mitigating the wider health effects of covid-19 pandemic response. *BMJ.* 2020;369 :1–6.
43. Gualano MR, Lo Moro G, Voglino G. *et al.* Effects of COVID-19 Lockdown on Mental Health and Sleep Disturbances in Italy. *Int J Environ Res Public Heal.* 2020;17(13):4779.
44. Bradbury-Jones C, Isham L. The pandemic paradox: The consequences of COVID-19 on domestic violence. *J Clin Nurs.* 2020;29(13-14):2047–9.
45. Gonzalez-Diaz JM, Gonzalez-Diaz JM, Cano JF. *et al.* Psychosocial impact of COVID-19-related quarantine: Reflections after the first case of suicide in Colombia. *Cad Saude Publica.* 2020;36(6).

# CAPÍTULO 2

## PESQUISA CLÍNICA PARA COVID-19

Data de aceite: 01/09/2020

**Kelly Cristina Lira de Andrade**

**Felipe Camilo Santiago Veloso**

**Aline Tenório Lins Carnaúba**

**Klinger Vagner Teixeira da Costa**

**Pedro de Lemos Menezes**

### 1 | INTRODUÇÃO

Epidemiologia é o estudo dos fatores que determinam a frequência, a distribuição e os fatores determinantes dos eventos relacionados à saúde nas coletividades humanas. Esse estudo é determinado pela medição de um evento em relação a uma população em risco. Tal fato é uma característica fundamental na epidemiologia e, de forma mais precisa, na epidemiologia clínica<sup>1</sup>.

A epidemiologia clínica é a ciência a qual utiliza métodos quantitativos para estudar os problemas de saúde, bem como a evolução e o desfecho das enfermidades nos indivíduos e nos grupos populacionais. Os indivíduos normalmente são divididos em dois grupos: indivíduos que já se encontram enfermos e indivíduos que não apresentam a enfermidade estudada. Neste último grupo, o qual é conhecido como população em risco, os indivíduos podem ser saudáveis ou acometidos por outras enfermidades. Cabe ao epidemiologista definir

os parâmetros a serem estudados na divisão destes grupos<sup>1</sup>.

As informações epidemiológicas auxiliam no planejamento e avaliação de estratégias para prevenção de enfermidades. Sabe-se que o conhecimento das inúmeras patologias presentes na população é de fundamental importância às autoridades em saúde, as quais, por meio deste conhecimento, terão a possibilidade de melhorar a utilização de recursos disponíveis ao combate a esses problemas de saúde, estruturando, de maneira mais eficiente, programas curativos e preventivos a serem implementados na população.

O presente capítulo abordará os principais tópicos para o planejamento e execução de pesquisas clínicas, com foco na *Corona Virus Disease* (Covid-19), doença causada pelo vírus SARS-CoV-2.

### 2 | PESQUISA CLÍNICA

#### 2.1 Níveis de Evidência

Níveis de evidência é um conceito utilizado na medicina baseada em evidências, o qual classifica os vários tipos de estudo em relação a importância e o impacto que possuem para a tomada de decisão clínica. Tal classificação é baseada no desenho do estudo, no delineamento metodológico, na validação e na aplicabilidade clínica. Uma das classificações

mais utilizadas é a do Centro de Medicina Baseada em Evidências da Universidade de Oxford, o qual faz uma divisão mais fundamentada nas questões clínicas e uma subdivisão classificando os estudos de acordo com o desenho metodológico<sup>2-5</sup>.

De forma geral, as revisões sistemáticas ocupam o nível mais alto, seguido dos ensaios clínicos randomizados, coortes, caso-controles, transversais, estudos com animais e relatos de caso, estudos de opinião e cartas ao editor, estes ocupando o nível mais baixo de evidência, conforme imagem a seguir (Figura 1).



Figura 1 - Níveis de evidência científica com base no Centro de Medicina Baseada em Evidências da Universidade de Oxford.

Fonte: Elaboração própria (com base na *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Levels of Evidence – 2009*<sup>2</sup>).

## 2.2 Revisão Sistemática

A revisão sistemática é um estudo que tenta reunir todas as evidências relevantes sobre um determinado tema para responder uma pergunta de pesquisa específica após definição de critérios de elegibilidade anteriormente estabelecidos. Tal metodologia possibilita uma redução na ocorrência de vários vieses inerentes a estudos secundários, a exemplo do viés de seleção<sup>5-7</sup>.

Este tipo de estudo possui características bem específicas, tais como: objetivos claramente definidos; metodologia cuidadosamente delineada; homogeneização dos estudos; identificação dos estudos a partir de critérios de elegibilidade pré-definidos; avaliação da qualidade dos estudos incluídos; e apresentação sintética dos resultados dos estudos incluídos. Todos esses pontos tornam a revisão sistemática um estudo de alto nível, condizente com a classificação anteriormente descrita<sup>6,7</sup>.

Por ser um estudo de importância, é preconizado que, da mesma forma

que estudos primários, a exemplo dos ensaios clínicos randomizados, uma revisão sistemática seja registrada, a fim de provar a veracidade da construção do estudo, bem como a reprodutibilidade, na íntegra, do estudo em questão<sup>6,7</sup>.

A revisão sistemática pode ser acompanhada ou não de uma metanálise, a qual utiliza técnicas estatísticas para analisar os dados de cada estudo incluído, fornecendo estimativas mais precisas do problema estudado. São várias as técnicas utilizadas para cada desenho de estudo incluído, cabendo aos pesquisadores definirem a melhor opção para cada situação. Por mais que a metanálise aprimore uma revisão sistemática, a ausência dele não deve ser motivo para descrédito. Da mesma forma que a metanálise segue regras pré-estabelecidas e devem constar no protocolo a ser publicado antes da execução do estudo, a ausência das técnicas estatísticas necessita ser justificada e os dados, os quais seriam metanalisados, explorados de outra forma, a fim de tornar o achado analisado válido<sup>6-8</sup>.

### **2.3 Ensaio Clínico**

Os ensaios clínicos são estudos intervencionistas, ou seja, os participantes irão ser submetidos a alguma condição determinada pelo pesquisador. Devido a isso, são estudos relevantes, pois há um maior controle das condições a serem avaliadas e, por isso, um menor risco de ocorrência de vieses<sup>1,5</sup>.

Por ter a característica de ser experimental, o ensaio clínico possui alguns caminhos metodológicos para garantir um controle maior das variáveis a serem estudadas. Um ensaio clínico é dito controlado quando os pesquisadores decidem realizar uma comparação com um grupo de indivíduos os quais irão utilizar um medicamento já conhecido, um placebo ou a ausência de qualquer intervenção. Esta escolha depende do desenho de estudo realizado por cada pesquisador<sup>1,5,9</sup>.

Outro ponto presente em ensaios clínicos é a condição de pareamento, o qual dois ou mais grupos são criados e os indivíduos alocados possuem características semelhantes (emparelhadas). Quando uma dessas características é incluída, ela deixa de interferir no estudo, uma vez que elas irão influenciar os grupos na mesma medida. Assim, quanto mais variáveis forem emparelhadas, menos variáveis irão interferir nos resultados e menores serão as possibilidades de confundimento. Por outro lado, emparelhar grupos por muitas variáveis torna o trabalho para a composição destes muito maior e, por vezes, inviável, uma vez que nem sempre é possível montar os pares com tantas características semelhantes. Assim, a quantidade de características emparelhadas dependerá do planejamento da pesquisa. A aleatorização, por sua vez, é a forma aleatória como os indivíduos irão ser alocados em cada grupo, garantindo a influência do pesquisador na escolha da alocação dos indivíduos<sup>1,5,9</sup>.

Por fim, há o cegamento da equipe e dos participantes do estudo. Existem



quatro tipos de cegamento possíveis em um ensaio clínico. Um ensaio aberto ocorre quando todos os indivíduos, sejam membros da equipe ou participantes, conhecem o que está sendo realizado. Devido a isso, a ausência de cegamento é um importante ponto de viés em um ensaio, pois escolhas e comportamentos podem ser, direta ou indiretamente, manipulados. Essa tendência dos participantes da pesquisa à mudança de comportamento recebe o nome de Efeito *Hawthorne*<sup>1,5,9,10</sup>.

O ensaio uni-cego ocorre quando os participantes não conhecem a intervenção a qual serão submetidos. No estudo duplo-cego, tanto os participantes quanto os aplicadores da intervenção desconhecem os grupos, bem como as intervenções de cada um. Há também o estudo triplo-cego, no qual os participantes, os aplicadores e os analistas desconhecem as características experimentais dos indivíduos, cabendo o conhecimento, apenas, ao líder do experimento. Apesar de ser a forma com a menor chance de vieses, o cegamento duplo ainda é o tipo mais comum realizado<sup>1,5,9</sup>.

Os ensaios clínicos são estudos de alto custo e que necessitam de tempo para serem realizados e observados os resultados. De forma geral, um estudo que avalia o desenvolvimento de uma vacina ou de um medicamento caminha por fases, nas quais a primeira envolve animais e as últimas seres humanos<sup>9</sup>.

A fase pré-clínica envolve animais, explorando a segurança do composto em doses equivalentes às exposições humanas, os mecanismos de ação e a relação entre os níveis do composto e a resposta clínica e a absorção, distribuição, metabolismo, excreção, eventos adversos e interações medicamentosas. Após estudos mostrarem resultados compatíveis e aceitáveis à realização em humanos, o estudo é aprovado para a fase I<sup>9</sup>.

A fase I é projetada para testar a segurança de um composto, bem como a máxima dose tolerada. Além disso, são analisadas a farmacocinética, farmacodinâmica e as interações medicamentosas. É uma fase de atenção máxima, pois, ao tempo que é encontrada a máxima dose tolerada, também é possível encontrar a dose tóxica ao ser humano. Por isso, é uma fase bem criteriosa, nos quais os indivíduos são informados sobre todos os riscos e benefícios, além de serem acompanhados de perto para evitar a toxicidade provável. É um estudo realizado de forma aberta, ou seja, os indivíduos sabem o que estão tomando. Além disso, é um ensaio que envolve um número pequenos de indivíduos, podem ser saudáveis ou doentes<sup>9</sup>.

A fase II objetiva testar os pontos realizados na fase I, a exceção da máxima dose tolerada, bem como alguns pontos a serem realizados com mais critério na fase III, tais como dose ideal, frequência de dose e via de administração. É uma fase em que os indivíduos estudados são em pequeno número e acometidos pela patologia de interesse<sup>9</sup>.

Como visto, a fase III é projetada para testar a dose ideal, frequência de dose e via de administração. É um estudo confirmatório terapêutico. De forma geral, o tamanho da amostra situa-se entre 300 e 3000 participantes, com um poder estatístico de estabelecer uma taxa de eventos adversos não menos que 1 para 100 pessoas. Isso destaca a importância de realizar mais de um estudo fase III, bem como a realização de uma fase IV objetivando a identificação de eventos adversos menos comuns<sup>9</sup>.

O tipo mais comum de estudo fase III é o estudo comparativo de eficácia, na qual é realizado uma comparação entre a intervenção e o placebo, a qual pode resultar em efeitos tendendo à intervenção ou ao placebo. Um outro tipo consiste na comparação da intervenção com outros compostos já conhecidos<sup>9</sup>.

Os estudos de fase III utilizam vários caminhos metodológicos a fim de comparar a eficácia da intervenção, tais como a aleatorização dos participantes, a comparação, o pareamento e o cegamento de indivíduos, caminhos estes presentes em um ensaio clínico bem delineado. Além disso, a utilização de protocolos, a exemplo do *Consolidated Standards of Reporting Trial* (CONSORT), auxilia na avaliação da conduta e validade dos testes e resultados<sup>9</sup>.

Após vários estudos de fase III, as instituições responsáveis pelo controle de medicamentos podem autorizar a comercialização. Entretanto, há situações que estas instituições exigem a realização de uma fase complementar. A fase IV encontra-se já na etapa de pós-comercialização, ou seja, sua realização objetiva aprofundar os resultados ou investigar pontos específicos, ainda não totalmente esclarecidos na fase III, mas que não inutiliza sua comercialização<sup>9</sup>.

Nesta última fase, os ensaios são utilizados para identificar reações adversas menos comuns, além de avaliar custo e eficácia em doenças, populações e doses semelhantes ou diferentes da população original<sup>9</sup>.

## 2.4 Estudos de Diagnóstico

Os estudos de diagnóstico fornecem evidências da capacidade de um teste identificar corretamente uma doença. É um estudo de grande valia na obtenção de testes mais precisos no diagnóstico de uma enfermidade<sup>11,12</sup>.

Há quatro formas de expressar o resultado dos testes de um estudo de diagnóstico. O verdadeiro positivo consiste em um resultado positivo quando há verdadeiramente a doença. O verdadeiro negativo é oposto, ou seja, há um resultado negativo, pois há ausência de doença. As outras possibilidades são erros. O falso positivo ocorre quando o resultado é positivo, mas não há doença, ao passo que o falso negativo consiste em um resultado negativo na presença da doença<sup>11,12</sup>.

Da mesma forma, há formas combinadas de expressar esses resultados. A sensibilidade corresponde aos resultados verdadeiros, ou seja, é uma relação entre

o verdadeiro positivo e a combinação entre os verdadeiros positivo e negativo. A especificidade consiste nos resultados falsos em uma relação entre o falso positivo e a junção entre os valores falsos positivo e negativo. A acurácia consiste na relação entre os resultados verdadeiros positivo e negativo e a soma de todas as formas básicas de expressar os resultados<sup>11,12</sup>.

A curva Característica de Operação do Receptor (COR), ou, do inglês, *Receiver Operating Characteristic* (ROC), é uma representação gráfica da relação entre a sensibilidade e especificidade. A imagem fornece informações de seleção de modelos ideais com base na área abaixo da curva. Quanto mais próximo o resultado de um teste estiver da totalidade da sensibilidade, ou seja, do canto superior esquerdo, melhor. Caso seja analisado a área sob a curva, a maior será a de melhor valor de previsão<sup>11,12</sup>.

### 3 | VIESES DE ESTUDO

Os vieses são erros intrínsecos que um estudo pode apresentar. Há vieses gerais, bem como específicos de cada desenho de estudo. Os erros intrínsecos podem ser divididos em quatro grandes grupos: seleção, informação, confundimento, e ensaio clínico específico<sup>10</sup>.

O viés de seleção é um erro que ocorre quando a população do estudo não representa a população-alvo. Pode ser resultado de uma definição incorreta da população elegível, da falta de precisão da amostra, de procedimentos desiguais de diagnósticos na população-alvo e da duração da implementação do estudo. Cada razão de viés pode ser dividida em vieses específicos, a exemplo dos vieses de acesso à saúde, de Neyman, de seleção de tratamento com sobreviventes, de Berkson, de inclusão, de exclusão, de correspondência, de citação, de publicação e de não-responsividade<sup>10</sup>.

O viés de informação ocorre durante a coleta de dados. Há três principais tipos: o viés de classificação incorreta, a falácia ecológica e a regressão à média. No primeiro caso, a sensibilidade e a especificidade do procedimento não são eficazes, originando classificações incorretas entre os participantes do estudo. São exemplos desse tipo, o viés de detecção, do observador e de relato<sup>10</sup>.

A falácia ecológica ocorre quando são utilizadas, em nível individual, análises realizadas em nível ecológico, ou seja, em grupo. Este tipo de viés pode englobar outros vieses, a exemplo do viés de seleção e de confundimento<sup>10</sup>.

Por último, a regressão à média é um fenômeno no qual uma variável que mostra um valor extremo na primeira avaliação tenderá a estar mais próxima do valor médio da distribuição em uma medição posterior. É um viés relevante quando a eficácia de um tratamento para reduzir altos valores de uma variável é avaliada ou

quando dois métodos de medição são comparados<sup>10</sup>.

Há outros vieses de informação que cabem menção. O efeito *Hawthorne*, o qual reflete na mudança de comportamento dos participantes ao saberem que estão em um estudo; a ambiguidade temporal, a qual é impossível estabelecer que a exposição precede o efeito; e o viés de verificação, o qual é produzido quando a execução do padrão-ouro é influenciado pelos resultados do teste avaliado<sup>10</sup>.

O viés de confundimento ocorre quando se torna difícil determinar se um fator de risco para um determinado desfecho atuou de forma independente ou foi influenciado por outro fator. Há dois tipos: o viés por grupo, o qual ocorre quando a prevalência de exposição em grupo está correlacionada com o risco de doença em não-expostos em uma mesma comunidade; e o viés por indicação, o qual é produzido quando uma intervenção é indicado por um alto risco constatado, mau prognóstico ou algum sintoma importante<sup>10</sup>.

Há alguns tipos de vieses específicos para ensaios clínicos. O viés de alocação da intervenção ocorre quando a intervenção é alocada de forma diferente na população. O viés de conformidade resulta da falta de adesão da população à intervenção. Por fim, o viés de contaminação ocorre quando as atividades da intervenção adentram no grupo controle<sup>10</sup>.

## **4 | PANORAMA GERAL DA COVID-19 E APLICABILIDADE EPIDEMIOLÓGICA**

A Covid-19 é causada pelo vírus SARS-CoV-2 e, acredita-se, que o marco zero encontra-se na cidade de Wuhan, na China. Em dezembro de 2019, foi detectado, nesta cidade, casos de uma pneumonia atípica, a qual, pouco tempo depois, foi creditada ao SARS-CoV-2, um vírus da mesma família dos coronavírus, a qual causou a Síndrome Respiratória Aguda Grave em 2003 e a Síndrome Respiratória do Oriente Médio em 2012<sup>13,14</sup>.

A dinâmica epidemiológica foi sendo modificada ao longo do tempo. Em um primeiro momento, a doença ficou restrita à China e a países próximos, como Japão e Coreia do Sul. Devido a globalização, outros países da Ásia foram afetados. O mundo tomou conhecimento da gravidade desta enfermidade quando a Europa foi atingida, com números crescentes a cada dia, tornando a região o novo epicentro da doença. À medida que os números da Europa diminuían, EUA e Brasil começaram a aumentar seus números, tornando-se os novos epicentros da doença. Ao passo que os números se tornam constantes e aparentemente controlados, a corrida pela descoberta de uma vacina avança em tempo nunca visto<sup>13,14</sup>.

A transmissão do SARS-CoV-2 ocorre por meio de gotículas expelidas por um indivíduo portador a uma distância de dois metros ou pelo contato com superfícies

expostas. O período de incubação varia de dois a 14 dias. O tempo entre o início da infecção e uma provável evolução a um estado grave é de uma semana. É um quadro viral e, como tal, pode provocar sintomas gripais, tais como febre, calafrios, tosse, congestão, coriza, cefaleia e fadiga. Sabe-se que os dois sintomas mais relacionados ao SARS-CoV-2 e que iniciam o processo de investigação direcionada são tosse não produtiva e faringite. O quadro pode se agravar, ocorrendo pneumonia associada, cardiopatias, coagulopatias e síndromes respiratórias graves<sup>13,14</sup>.

A preocupação global com o SARS-CoV-2 faz com que pesquisadores do mundo todo busquem ferramentas eficazes para monitoramento da doença. A Organização Mundial de Saúde preconiza o uso da reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real (RT-qPCR) no diagnóstico do SARS-CoV-2. Entretanto, este teste tem uma limitação temporal para seu uso, sendo recomendado a realização nos primeiros dias de infecção<sup>13,14</sup>.

Há duas formas de tratamento realizadas em pacientes acometidos pelo SARS-CoV-2. O tratamento não-farmacológico tem como principal medida preconizada a lavagem eficiente das mãos, seguida do uso de máscaras e do distanciamento social. O tratamento farmacológico é um dos pontos mais debatidos entre os pesquisadores. Várias classes de medicamentos estão sendo utilizados em vários centros de pesquisa, a exemplo dos antivirais, antirretrovirais, antimaláricos, antibióticos e anti-inflamatórios<sup>13,14</sup>.

Diante deste panorama, é possível realizar vários tipos de estudo com objetivos diversos, os quais podem ser desde o entendimento clínico-epidemiológico, até o aprimoramento de testes diagnósticos, medicamentos e vacinas.

O entendimento de uma doença pode ser iniciado por uma observação. Há dois tipos possíveis de estudos nestes casos: os estudos transversais e os longitudinais. Ao ser escolhido o transversal, o pesquisador terá uma visão geral do objeto de estudo, ou seja, o pesquisador apenas iria levantar dados gerais dos diversos pontos do SARS-CoV-2 e sua dinâmica clínica e epidemiológica em uma população específica e em um tempo determinado. O estudo transversal é considerado um estudo de início justamente por ter essa capacidade panorâmica<sup>1,5</sup>.

Os estudos longitudinais, nos quais estão inseridos os estudos coorte e caso-controle, são pesquisas mais direcionadas ao indivíduo, isto é, o pesquisador acompanha a evolução de indivíduos durante um tempo pré-estabelecido. No caso da Covid-19, a qual possui um período já conhecido de incubação e infecção, o pesquisador pode avaliar, de forma prospectiva, um determinado indivíduo e avaliar as consequências que a enfermidade pode provocar. A esse estudo é dado o nome de coorte prospectivo. De forma análoga, o pesquisador pode selecionar indivíduos recuperados e falecidos e tentar entender o que leva um indivíduo a se recuperar ou a evoluir ao óbito. É o estudo conhecido como caso-controle, no qual, os casos, no

contexto do SARS-CoV-2, são os óbitos, e os controles, os indivíduos recuperados. Tanto o primeiro estudo, quanto o segundo, possibilitam, também, o encontro de diagnósticos mais precisos, seguindo a lógica padrão dos estudos de diagnóstico, ao ser permitido o encontro dos verdadeiros positivo e negativo e dos falsos positivo e negativo, bem como a sensibilidade, especificidade e a acurácia dos testes diagnósticos<sup>1,5,11,12</sup>.

Os ensaios clínicos possuem duas finalidades no contexto do SARS-CoV-2: o encontro de medicamentos eficazes no combate a esta enfermidade, bem como de uma vacina para preveni-la. Tanto o primeiro quanto o segundo necessitam caminhar pelas etapas preconizadas para a permissão da comercialização do composto. A diferença entre esses dois pontos consiste na já existência dos medicamentos, isto é, os ensaios clínicos terão como base o estudo dos efeitos desses compostos em uma nova situação. Por exemplo, os antivirais são utilizados no combate a alguns vírus e já são conhecidas algumas características específicas para essa classe de enfermidade. No contexto do SARS-CoV-2, os pesquisadores irão ter que encontrar as doses eficazes, o tempo de tratamento, as novas interações medicamentos e os novos eventos adversos<sup>1,5,9</sup>.

Em relação ao desenvolvimento de vacinas, o caminho a ser realizado é o clássico, ou seja, devido a não existência de conhecimento prévio sobre o vírus, o desenvolvimento deve passar pelas fases pré-clínica, I, II, III e IV. O objetivo, com esse caminhar, é a descoberta, em cada etapa, de doses tóxicas, eventos adversos, frequência de doses, interações medicamentos, enfim, todas as características para garantir a segurança de todos<sup>9</sup>.

As revisões sistemáticas são uma opção para aglomerar estudos de mesmo desenho e encontrar um resultado agrupado dos achados de cada estudo. Essas revisões podem envolver estudos observacionais, aglomerando informações a respeito da clínica do SARS-CoV-2 ou a respeito dos métodos diagnósticos; ou estudos de intervenção, comparando os diversos medicamentos e vacinas disponíveis, na obtenção da droga ou vacina de maior evidência<sup>5-7</sup>.

## 5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os princípios discutidos neste capítulo, desde os principais conceitos e objetivos da Epidemiologia até os tipos de estudo clínico, perpassando pelos níveis de evidência e vieses de pesquisa, permitirão um olhar amplo a respeito das etapas necessárias para a realização de uma pesquisa clínica sobre a Covid-19.

Entretanto, recomenda-se fortemente um maior aprofundamento para que essas pesquisas forneçam informações consistentes sobre os objetos de estudo, proporcionando resultados confiáveis e reproduzíveis, auxiliando na construção do

conhecimento da doença do ano de 2020.

## LISTA DE ABREVIações

CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trial</i>
COR	Característica de Operação do Receptor
COVID	<i>Corona Virus Disease</i>
EUA	Estado Unidos da América
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
RT-qPCR	Reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real

## REFERÊNCIAS

1. Coggon D *et al.* *Epidemiology for the Uninitiated*. 5<sup>th</sup> ed. Nova Jersey: John Wiley & Sons; 2003.
2. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Levels of Evidence – 2009. Disponível em: <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>.
3. Burns PB *et al.* The Levels of Evidence and their role in Evidence-Based Medicine. *Plast Reconstr Surg*. 2011; 128 (1): 305-10.
4. Greenhalgh T. *How to Read a Paper: The Basics of Evidence-Based Medicine*. 5<sup>th</sup> ed. Londres: BMJ Publishing Group; 2014.
5. Moraes FB *et al.* Levels of Evidence: What Should Ophthalmologists Know? *Rev. Bras. Oftalmol*. 2019; 78 (6): 413-7.
6. Moher D *et al.* Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 2015; 4 (1): 1.
7. Shamseer L *et al.* Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*. 2015; 350: g7647.
8. Campbell M *et al.* Synthesis without meta-analysis (SWIM) in systematic reviews: reporting guidelines. *BMJ*. 2020; 368.
9. Umscheid CA *et al.* Key Concepts of Clinical Trials: A Narrative Review. *Postgrad Med*. 2011; 125 (5): 194-204.
10. Delgado-Rodríguez M, Llorca J. Bias. *J Epidemiol Community Health*. 2004; 58: 635-41.
11. Mallett S *et al.* Interpreting diagnostic accuracy studies for patient care. *BMJ*. 2012; 344: e3999.
12. Chassé M, Fergusson DA. Diagnostic Accuracy Studies. *Semin Nucl Med*. 2018; 49: 87-93.



13. Ortiz-Prado E *et al.* Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2020; 98 (1): 115094.

14. Al-Rohaimi AH, Al-Otaibi F. Novel SARS-CoV-2 outbreak and COVID19 disease; a systematic review on the global pandemic. *Genes Dis.* 2020. In Press.

# CAPÍTULO 3

## BIOLOGIA DO SARS-COV-2: INFECÇÃO NO HOSPEDEIRO HUMANO E MODELOS ANIMAIS EXPERIMENTAIS

Data de aceite: 01/09/2020

**Luiz Ricardo Berbert**

**Felipe Cavalcanti Carneiro da Silva**

**Bruna dos Santos Sousa**

**João Marcelo de Castro e Sousa**

**Thaís de Oliveira Nascimento**

**José Roberto de Oliveira Ferreira**

**Rayran Walter Ramos de Sousa**

**Paulo Michel Pinheiro Ferreira**

### 1 | INTRODUÇÃO

Os coronavírus são uma família de vírus com genoma de RNA, fita simples, envelopados, amplamente distribuídos entre mamíferos e aves, causando principalmente doenças de trato respiratório ou gastrointestinal, mas em alguns casos doenças neurológicas. A característica mais distintiva dessa família viral é o tamanho do genoma, os coronavírus têm os maiores genomas entre todos os vírus de RNA, incluindo aqueles que possuem genomas segmentados. Essa capacidade de codificação expansiva parece fornecer e exigir uma riqueza de estratégias de expressão gênica, a maioria das quais, ainda pouco elucidadas<sup>1</sup>.

### 2 | INFECÇÃO NO HOSPEDEIRO

Os primeiros estudos moleculares apontam que a proteína *spike* (S) dos coronavírus facilita a entrada viral em células alvo. A entrada depende da ligação da unidade de superfície, S1, da proteína S a um receptor celular, o que facilita a ligação viral à superfície das células-alvo<sup>2</sup>. Além disso, a entrada requer a ativação da proteína S por proteases celulares, o que implica a clivagem da proteína S no local S1 / S2 e S2, permitindo a fusão das membranas virais e celulares, o qual é conduzido pela subunidade S2 (Figura1). O SARS-CoV-2 envolve a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) como receptor de entrada<sup>3</sup> e emprega a serina protease celular TMPRSS2 para acoplamento da proteína S<sup>4,5,6</sup>. A interface SARS-CoV-2/ACE2 foi elucidada no nível atômico e a eficiência do uso do ACE2 foi considerada uma determinante chave da transmissibilidade.

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) é uma cascata de peptídeos vasoativos que orquestram processos-chave na fisiologia humana. SARS-CoV-2 tem uma interface com o RAAS através da enzima de conversão da angiotensina 2 (ACE2), uma enzima que bloqueia a ativação da via RAAS, mas também funciona como um receptor para o vírus SARS-2. A interação entre vírus SARS e ACE2 foi proposta como fator potencial de infecciosidade<sup>7,8</sup> e existem preocupações se a

variação na expressão de ACE2 pode ser em parte responsável pela virulência na pandemia da Covid-19 em andamento<sup>9,10,11,12</sup>.

SARS-CoV-2 parece não apenas obter a entrada inicial através do ACE2, mas também posteriormente desregular a expressão do ACE2, de modo que a enzima seja incapaz de exercer efeitos protetores nos órgãos. Foi postulado que a atividade da angiotensina II pode ser em parte responsável pela lesão de órgãos na Covid-19<sup>2,13</sup>. Após o envolvimento inicial da proteína *spike* SARS-CoV-2, há subregulação subsequente da abundância de ACE2 nas superfícies celulares<sup>14</sup>. A regulação negativa da atividade da ACE2 nos pulmões facilita a infiltração inicial de neutrófilos em resposta à endotoxina bacteriana<sup>15</sup> e pode resultar em acúmulo de angiotensina II e ativação da via RAAS. Em um pequeno estudo com 12 casos, pacientes com Covid-19 pareciam ter níveis elevados de angiotensina II plasmática, que por sua vez estavam correlacionados com a carga viral total e o grau de lesão pulmonar<sup>15</sup>. A restauração do ACE2 através da administração de ACE2 recombinante pareceu reverter esse efeito devastador no processo de lesão pulmonar em modelos não-clínicos de outras infecções virais<sup>16,17</sup> e reduziu os níveis de angiotensina II com segurança em um estudo de fase 2 que avaliou a síndrome do desconforto respiratório agudo em humanos<sup>18</sup>.

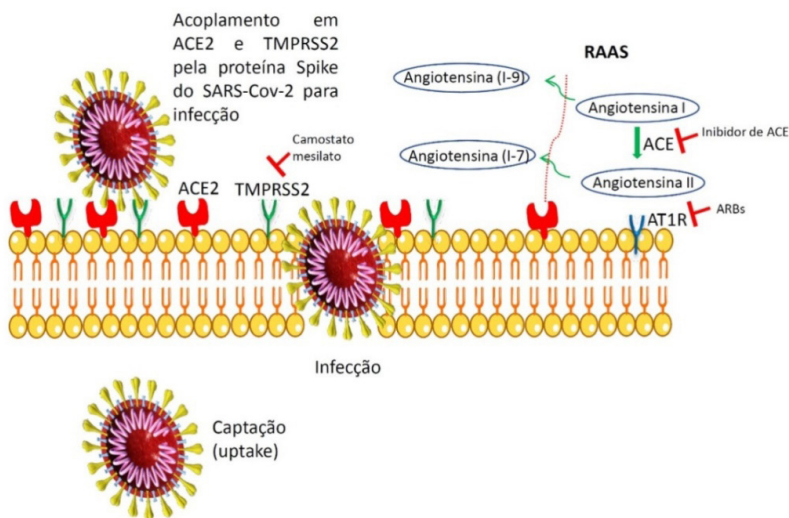


Figura 1 - Hipótese de infecção da Covid-19 e a via do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.

Fonte: Adaptada de Vaduganathan<sup>2</sup> et al. 2020.

### Elementos chave da relação da COVID-19 com o Sistema Renina Angiotensina Aldosterona

A proteína spike (S) do SARS-CoV-2 facilita a entrada viral na células alvo
SARS-CoV-2 tem uma interface com o sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS)
O SARS-CoV-2 envolve ACE2 como receptor de entrada e emprega a serina protease celular TMPRSS2 para acoplamento da proteína S na célula alvo
A ACE2 é uma enzima contra-reguladora que degrada a angiotensina II para angiotensina- (1-7), atenuando seus efeitos na vasoconstrição, retenção de sódio e fibrose
ACE2 é uma enzima que bloqueia a ativação da via RAAS e foi proposta como um fator potencial de infecciosidade
O SARS-CoV-2, após infecção, inibe a expressão do ACE2, de modo que a enzima seja incapaz de exercer efeitos protetores nos órgãos alvo
A regulação negativa da atividade da ACE2 nos pulmões facilita a infiltração de neutrófilos e pode resultar no acúmulo de angiotensina II e ativação da via RAAS
Existem inibidores de via de RAAS e de TMPRSS2 disponíveis com potencial de bloquear a infecção de SARS-CoV-2

Figura 2 - Elementos chave para a hipótese de infecção por SARS-Cov-2.

Fonte: Adaptado de Vaduganathan<sup>2</sup> et al. 2020.

A ciência está trabalhando para entender por que algumas pessoas sofrem mais com o vírus do que outras. Por razões que não são totalmente claras até o momento, algumas pessoas, especialmente idosos e doentes, podem ter sistemas imunológicos disfuncionais que não conseguem manter a resposta a determinados patógenos sob controle. Isso pode causar um descontrole na modulação da resposta, com superprodução de células imunes e moléculas sinalizadoras, levando a uma hiperexpressão de citocinas frequentemente associadas a uma inundação de células imunes no pulmão.

Fatores de risco genéticos e ambientais podem ajudar a explicar a gravidade das infecções. Uma descoberta intrigante é que, embora números semelhantes de homens e mulheres tenham contraído SARS-CoV-2, mais homens estão morrendo da doença. A diferença pode estar relacionada com o fato de que o gene para o receptor ACE-2, usado pelo SARS-CoV-2 para entrar nas células hospedeiras, é encontrado no cromossomo X. Se é uma variante específica da proteína que torna as pessoas mais suscetíveis ao vírus, as mulheres podem compensar essa variante ruim porque mulheres possuem duas cópias do cromossomo X, enquanto os homens possuem apenas uma cópia<sup>7,8</sup>.

### 3 I INFEÇÃO EM MODELOS ANIMAIS EXPERIMENTAIS POR SARS-COV-2

Um dos principais problemas encontrados atualmente na pesquisa em

Covid-19 é o desenvolvimento, produção ou mesmo obtenção de um bom modelo animal, que mimetize com semelhança biológica toda a infecção e fisiopatogênese da doença. De acordo com Cleary e colaboradores<sup>19</sup>, de um modo geral, esses modelos de infecção têm sido úteis para estudos biomédicos pontuais de transmissão, patogênese e imunidade, mas até o momento, apenas modelam parcialmente os mecanismos implicados na Covid-19 grave em humanos.

Estudos recentes demonstraram que mamíferos como o pangolim asiático e o morcego, dentre outras espécies intermediárias, podem ser reservatórios evolutivos de origem do Novo Coronavírus que infecta humanos<sup>20,21</sup> e, como são animais que compartilharam, em algum momento, a origem e evolução do Novo Coronavírus são utilizados atualmente em estudos epidemiológicos da pandemia. Porém, a questão central na escolha de biomodelos para estudo exclusivamente experimental da Covid-19 tem como chave a ligação do receptor de proteína do coronavírus SARS-CoV2 à enzima receptora ACE2 presente nos hospedeiros humanos, que é expressa na superfície extracelular de células endoteliais de diversos tecidos corporais. Assim, a proposição de modelos para estudo da doença, conforme abaixo, deve objetivar bem mais que a definição de fenótipos da doença clínica, mas principalmente o entendimento da cascata de eventos imunológicos em humanos que se infectam com o SARS-CoV2<sup>22</sup>.

Hamster sírio (*Mesocricetus auratus*) - Roedor há muito tempo utilizado para estudos e experimentos em virologia por ser um modelo ideal para observação de infecção e transmissibilidade em relação aos demais modelos murinos<sup>23</sup>. Atualmente está sendo aplicado em pesquisas sobre o SARS-CoV-2 demonstrando que a infecção nele assemelha-se a infecções leves em humanos, com semelhança entre os sinais clínicos, sendo que este animal expressa naturalmente a enzima receptora ACE2. Outros estudos demonstraram o efeito protetor de máscaras durante a pandemia e potencial de transmissibilidade do vírus utilizando esse modelo<sup>24</sup>.

Furão (*Mustela putorius furo*) - São carnívoros que também possuem naturalmente a enzima receptora ACE2 expressa nos pulmões, provando ser um modelo animal adequado para pesquisas em SARS, Influenza e até Ebola<sup>25</sup>. Em Covid-19 esses animais têm sido utilizados em modelos vacinais, vias de infecção e patogenia da doença<sup>26</sup>. Recentemente, um parente próximo do furão, o vison (*Mustela lutreola*), foi reportado como animal infectável após surtos isolados em fazendas de criação da espécie na Europa.

Primatas não humanos, Rhesus (*Macaca mulatta*) e Cynomolgus (*Macaca fascicularis*) - têm sido considerados os modelos padrão ouro em estudos biomédicos por sua proximidade filogenética com os aparentados primatas humanos e, conseqüentemente, maior fidedignidade de extrapolação de resultados em medicina translacional. A infecção em Rhesus e Cynomolgus se destaca como em humanos

apresentando pneumonia com proliferação intensa de fibroblastos em grande parte dos alvéolos caracterizando uma pneumonia difusa, e presença do SARS-CoV2 em todos os tecidos-alvo do vírus, gerando imunofisiopatologia bem semelhante à apresentada em humanos<sup>27,28</sup>.

Camundongos (*Mus Musculus*) - No contexto da Covid-19, há modelos de camundongos cuja enzima, ACE2, é bloqueada por edição genética (modelo nocaute), como na linhagem ACE2 KO (Laboratórios *Cyagen* e *Taconic*). Esse modelo não é novo, já havia sido utilizado em estudos anteriores com outros coronavírus<sup>3,14</sup>, e pode ser utilizado para investigar o papel fisiopatológico da enzima em infecções por SARS e outras doenças infecciosas emergentes que afetam os pulmões, estudar o papel da lesão pulmonar aguda durante a síndrome respiratória e também ressaltar a relevância da ACE2 como alvo da intervenção terapêutica. Outro camundongo nocaute importante nos estudos da Covid-19, e previamente utilizado com outros coronavírus<sup>29</sup> é o TMPRSS2 KO do Laboratório *Taconic*, cuja enzima TMPRSS2, também importante em mecanismos de infecção, é bloqueada. Esse modelo pode ser utilizado para se investigar o papel fisiopatológico da enzima como um possível alvo terapêutico durante a infecção. Por outro lado, ao invés de bloqueio do receptor, há os camundongos geneticamente modificados que super expressam ACE2 com homologia à molécula humana, os chamados transgênicos humanizados hACE2 (Laboratórios *Jackson*), e já previamente utilizados em outros trabalhos com outros coronavírus<sup>30</sup>. Sendo camundongos facilmente infectáveis para o Novo Coronavírus, devido à essa expressão do receptor, esses modelos têm o potencial de estudo na infecção, na transmissibilidade, e na fisiopatogênese da doença, com bastante similaridade com humanos.

Além da compreensão da fisiopatologia da doença, o desenvolvimento de estudos direcionados à melhoria dos protocolos de tratamentos também possui um papel importante na batalha contra a pandemia. Neste sentido, os outros animais abaixo, que não são tradicionalmente utilizados em estudos biomédicos, têm sido pesquisados quanto a uma possível colaboração no desenvolvimento de imunoterapias e medicamentos<sup>22</sup>.

Cavalos (*Equus ferus caballus*), Bois (*Bos taurus*), Lhamas (*Lama glama*) - Os anticorpos desenvolvidos a partir do plasma de cavalos demonstraram bons resultados após inoculação de SARS-CoV-2, produzindo assim um soro hiperimune que pode ser utilizado em tratamento contra Covid-19<sup>31</sup>. Recentemente, um convênio entre UFRJ, Fiocruz e o Vital Brazil desenvolveu, a partir do plasma total de equinos, um soro hiperimune muito promissor contra a proteína S do vírus, cujos resultados serão publicados em breve. Já a empresa SAB Biotherapeutics, está desenvolvendo bovinos geneticamente modificados que produzem anticorpos humanos contra o SARS-CoV-2, ainda em fase inicial. Lhamas produzem dois tipos de anticorpos

semelhantes aos dos humanos, e, devido a essa proximidade, há algum tempo pesquisas em biomodelagem de anticorpos para neutralização dos vírus SARS-CoV e MERS-CoV vêm sendo desenvolvidas<sup>32</sup>.

Como qualquer estudo biomédico, a escolha de um bom modelo para estudos em Covid-19 dependerá da questão apresentada. Vários dos resultados publicados com modelos animais já possibilitam o direcionamento dos próximos passos em pesquisas clínicas e indicam parcialmente os modelos ideais para cada tipo de questão ainda investigada<sup>22</sup>. Desta forma, a avaliação contínua de bons modelos para estudo da Covid-19 consolida a importância da investigação em animais e dos estudos pré-clínicos para solucionar esta e próximas pandemias que possam vir a ocorrer na história da saúde pública mundial.

## LISTA DE ABREVIÇÕES

ACE2	Enzima Conversora da Angiotensina 2, do inglês <i>Angiotensin-Converting Enzyme 2</i>
Covid-19	Doença do Corinavírus de 2019, do inglês <i>Corona Virus Disease 2019</i>
KO	Nocaute, do inglês <i>Knock out</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
SARS-CoV2	Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Severa 2, do inglês <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
TMPRSS2	Protease Transmembranar Serina Tipo 2, do inglês <i>Transmembrane Protease Serine Type 2</i>
VHH	Domínio Variável da Cadeia Pesada, do inglês <i>Single Variable Domain on a Heavy Chain</i>

## REFERÊNCIAS

1. Lai MMC, Holmes KC (2001) Coronaviridae: the viruses and their replication. In Fields Virology, Fourth Edition (Knipe DM, Howley PM, eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, pp. 1163–1185
2. Vaduganathan, M., Vardeny O, Michel T. *et al.* Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1653-1659.
3. Li, W., Moore, M., Vasilieva, N. *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*, 2003, 426, 450–454.
4. Glowacka, I., Bertram, S., Muller, M.A. *et al.* Evidence that TMPRSS2 activates the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein for membrane fusion and reduces viral control by the humoral immune response. *J. Virol.* 2011, 85, 4122–4134.

5. Matsuyama, S., Nagata, N., Shirato, K. *et al.* Efficient activation of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein by the transmembrane protease TMPRSS2. *J. Virol.* 2010, 84, 12658–12664.
6. Shulla A., Heald-Sargent, T., Subramanya, G. *et al.* A transmembrane serine protease is linked to the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor and activates virus entry. *J. Virol.* 2011, 85, 873–882.
7. Li W, Zhang C, Sui J, *et al.* Receptor and viral determinants of SARS-coronavirus adaptation to human ACE2. *EMBO J* 2005; 24: 1634-43.
8. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, *et al.* Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 2020; 367: 1260-3.
9. Diaz JH. Hypothesis: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe COVID-19. *J Travel Med* 2020 March 18 (Epub ahead of print).
10. Esler M, Esler D. Can angiotensin receptor-blocking drugs perhaps be harmful in the COVID-19 pandemic? *J Hypertens* 2020 March 11 (Epub ahead of print).
11. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med* 2020 March 11 (Epub ahead of print).
12. Sommerstein R, Grani C. Preventing a COVID-19 pandemic: ACE inhibitors as a potential risk factor for fatal COVID-19. *BMJ* 2020; 368: m810 (<https://www.bmj.com/content/368/bmj.m810/rr-2>).
13. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res* 2020 March 4 (Epub ahead of print). In “Fields Virology” (D. M. Knipe and P. M. Howley, eds.), 4th edn. pp. 1163–1185.
14. Liu Y, Yang Y, Zhang C, *et al.* Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci* 2020; 63: 364-74.
15. Sodhi CP, Wohlford-Lenane C, Yamaguchi Y, *et al.* Attenuation of pulmonary ACE2 activity impairs inactivation of des-Arg9 bradykinin/BKB1R axis and facilitates LPS-induced neutrophil infiltration. *Am J Physiol Lung Cell MolPhysiol* 2018; 314: L17-L31.
16. Gu H, Xie Z, Li T, *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 inhibits lung injury induced by respiratory syncytial virus. *Sci Rep* 2016; 6: 19840.
17. Zou Z, Yan Y, Shu Y, *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 protects from lethal avian influenza A H5N1 infections. *Nat Commun* 2014; 5: 3594.
18. Khan A, Benthin C, Zeno B, *et al.* A pilot clinical trial of recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2017; 21: 234
19. Cleary, S. J., Pitchford, S. C., Amison, R. T., *et al.* Animal models of mechanisms of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 pathology. *Br. J. Pharmacol.* 2020, 10.1111/bph.15143.



20. Lam, T.T., Jia, N., Zhang, Y. *et al.* Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature* 2020, 583, 282–285.
21. Latinne A, Hu B, Olival KJ, *et al.* Origin and cross-species transmission of bat coronaviruses in China. Preprint. bioRxiv. (2020);2020.05.31.116061. Published 2020 May 31.
22. Berbert, L.R., Campbell, D., Martins, F. *et al.* Biomodelos e a COVID-19: Estado da Arte e Tendências de Uso. *Ver Soc Bras Ci Ani Lab* (2020).
23. Cimolai N. Defining protective epitopes for COVID-19 vaccination models [published online ahead of print, 2020 Apr 14]. *J Med Virol.* 2020.
24. Chan JF, Zhang AJ, Yuan S, *et al.* Simulation of the clinical and pathological manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in golden Syrian hamster model: implications for disease pathogenesis and transmissibility [published online ahead of print, 2020 Mar 26]. *Clin Infect Dis.* 2020.
25. Enkirch T, von Messling V. Ferret models of viral pathogenesis. *Virology.* (2015);479-480:259-270.
26. Kim, Y. I., Kim, S. G., Kim, S. M., *et al.* Infection and Rapid Transmission of SARS-CoV-2 in Ferrets. *Cell host microbe*, 2020;27(5), 704–709.e2.
27. Lu, S., Zhao, Y., Yu, W. *et al.* Comparison of SARS-CoV-2 infections among 3 species of non-human primates. bioRxiv (2020).04.08.031807.
28. Shan, C., Yao, Y. F., Yang, X. L. *et al.* Infection with novel coronavirus (SARS-CoV-2) causes pneumonia in Rhesus macaques. *Cell res.* 2020:1–8.
29. Iwata-Yoshikawa N, Okamura T, Shimizu Y. *et al.* TMPRSS2 Contributes to Virus Spread and Immunopathology in the Airways of Murine Models after Coronavirus Infection. *J Virol.* 2019;93(6):e01815-18.
30. McCray, P. B., Pewe, L., Wohlford-Lenane, C., *et al.* Lethal infection of K18-hACE2 mice infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Virol.* 2007: 81(2), 813–821.
31. IVB.INSTITUTO VITAL BRASIL. (Homepage na internet). Vital Brazil começa processo para produção de soro contra a Covid-19 (Acesso em 25/05/2020). Disponível em <http://www.vitalbrazil.rj.gov.br/noticias/Vital-Brazil-comeca-processo-para-producao-de-soro-contra-a-covid-19.html>.
32. Wrapp, D., De Vlieger, D., Corbett, K. S., *et al.* Structural Basis for Potent Neutralization of Betacoronaviruses by Single-Domain Camelid Antibodies. *Cell* 2020: 181(6), 1436–1441.

## RESPOSTA IMUNOLÓGICA CONTRA SARS-COV-2 E SEUS DESAFIOS

Data de aceite: 01/09/2020

**Klaysia Moreira-Ramos**

**Luiz Ricardo Berbert**

**Maria Clara Motta Barbosa Valente**

**Marvin Paulo Lins**

### 1 | INTRODUÇÃO

O SARS-CoV-2 (Coronavírus relacionado à Síndrome Respiratória Aguda Grave 2) representa um desafio sob várias perspectivas, especialmente a imunologistas de todo o mundo. Apesar do gênero *Betacoronavirus* (do qual fazem parte os vírus causadores da SARS (Síndrome Respiratória Aguda Grave) e MERS (Síndrome Respiratória do oriente Médio) ser conhecido há muitos anos, o agente etiológico da Covid-19 apresenta características patológicas que o distingue dos outros membros do seu gênero. Embora a genealogia do SARS-CoV-2 se adequar ao grupo dos Coronavírus, as consequências de sua infecção são totalmente novas. A Covid-19 é uma doença de múltiplos fatores, múltiplos órgãos e tecidos-alvos, múltipla fisiopatogenia e, conseqüentemente, múltipla resposta imune. Por esse motivo, foi sugerido que o Novo Coronavírus poderá se chamar MODS-CoV-2, derivando de *Multiple Organ Dysfunction Syndrome*, ou Síndrome de Disfunção de Múltiplos órgãos<sup>1</sup>. Mesmo com

bastante informação científica disponível e em crescente expansão diariamente, os dados gerados são conflitantes, principalmente acerca das respostas imune celular e humoral, bem como a progressão para os casos clínicos mais graves.

De maneira abrangente, neste capítulo discorreremos sobre os clássicos mecanismos imunológicos inatos e adaptativos antivirais, expondo novos tópicos sobre este tema e focalizando no sistema respiratório, que tem se mostrado como principal alvo na Covid-19. Na segunda parte deste texto, elencamos informações da resposta imunológica específica contra SARS-CoV-2, a fim de entender o atual cenário científico para ajudar os avanços terapêuticos em desenvolvimento.

### 2 | MECANISMOS IMUNOLÓGICOS ANTIVIRAIS

As barreiras físicas e químicas, tal como o epitélio do sistema respiratório, representam a primeira linha de defesa contra os vírus, presente na imunidade intrínseca ou inata. As células epiteliais estão aderidas firmemente umas às outras através das junções intercelulares, formando uma barreira mecânica impermeável a patógenos, partículas e alérgenos. As células colunares ciliadas e células caliciformes cooperam no transporte mucociliar, que tem como objetivo revestir a mucosa nasal com muco, reter patógenos e partículas estranhas, e

expeli-los do trato respiratório<sup>2</sup>.

Neste muco estão presentes enzimas, oxidantes e proteínas antimicrobianas, como as  $\beta$ -defensinas e catelicidinas, conferindo maior proteção a este tecido. A imunoglobulina A secretória também é encontrada em altos níveis, com múltiplas propriedades neutralizantes. Estes mecanismos controlam os microrganismos da região com o favorecimento da microbiota normal, que inibe a colonização por patógenos e dificulta a aderência destes às células epiteliais. Ademais, várias células do sistema imune são residentes neste epitélio, incluindo células dendríticas (DCs), células linfoides inatas (ILCs), células T  $\gamma\delta$ , além dos macrófagos alveolares dentro do pulmão<sup>3</sup>.

As células somáticas em geral apresentam diversas estratégias para protegê-las imediatamente após a infecção viral. Esses mecanismos incluem um amplo espectro de proteínas constitutivamente expressas nas células, chamadas de fatores de restrição, cuja resposta antiviral é independente do interferon. Os fatores de restrição agem direta e imediatamente para abortar ou inibir a replicação de uma variedade de famílias virais, induzindo silenciamento do genoma destes patógenos. Assim, os fatores de restrição podem participar da imunidade antiviral, funcionando como um elo entre as defesas celulares intrínsecas e a imunidade inata, reforçando o controle da infecção viral<sup>4</sup>.

Ao lado da imunidade intrínseca, as células contam com os receptores de reconhecimento de padrões (PRR's), sensores celulares que reconhecem os padrões moleculares associados aos patógenos (PAMP's). Esses sensores incluem os receptores do tipo *Toll-like* (TLR) ligados à membrana, e as três principais classes receptores citosólicos: os receptores do tipo NOD (NLR), os receptores do tipo RIG (RLR) e os sensores de DNA citosólico. As vias de sinalização intracelular destas moléculas levam à ativação celular, com o aumento da apresentação antigênica e das moléculas co-estimuladoras pelas células apresentadoras de antígeno (APCs) e a produção de interferons do tipo I, citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas, iniciando a resposta imune contra o invasor<sup>5</sup>.

Após o reconhecimento viral através de PRR's, algumas vias de sinalização intracelular convergem no núcleo e ativam um conjunto de genes e proteínas imunorreguladores (por exemplo, os genes que codificam os interferons do tipo I – IFN  $\alpha$  e  $\beta$ ) que geram o estado antiviral na célula e potencializam respostas imunes. Assim, o microambiente intracelular restringe a replicação viral e sinaliza a presença do patógeno às células do sistema imune. As proteínas IFN apresentam atividades autócrinas e parácrinas, e suas ações abrangem a inibição de etapas do ciclo viral dentro das células, o aumento da apresentação antigênica via MHC, e a ativação das células do sistema imune inato (células NK) e adaptativo (células T e B)<sup>6</sup>.

Como integrantes do sistema imune inato, as células NK apresentam um

importante papel no controle de infecções virais, especialmente contra as famílias de herpesvírus, poxvírus e papilomavírus. Após ativação e migração para o sítio da infecção, as células NK empregam três estratégias principais para o combate dos vírus: a produção de citocinas (majoritariamente IFN- $\gamma$ ), a secreção de grânulos citolíticos (contendo perforinas e granzimas) e o uso da citólise mediada por receptor (através do par: Fas/FasL). Recentes estudos mostram que as ILCs do grupo 1 contribuem com as células NK na resposta antiviral por meio da robusta secreção de IFN- $\gamma$  durante infecção por influenza, e estas células também são capazes de induzir morte celular mediada por receptor (Ligante indutor de apoptose relacionado ao TNF – TRAIL)<sup>7</sup>.

A neutralização pelo sistema complemento também ocorre durante infecções virais. Os componentes finais do complemento formam o complexo de ataque à membrana (MAC) sobre os envelopes virais resultando em virólise, inclusive em coronavírus e retrovírus. Além disso, a opsonização da superfície viral com os componentes do complemento (principalmente C3b) leva à agregação e fagocitose desses vírus por meio dos receptores de complemento (CR's) nas células fagocíticas<sup>8</sup>.

Acerca da imunidade adaptativa, a exposição do hospedeiro a agentes virais leva à produção de anticorpos (imunoglobulinas – Ig) que reconhecem os epítopos virais, resultando na diminuição ou supressão da infectividade do patógeno. A ligação do anticorpo ao vírus possui quatro propósitos para a sua erradicação: primeiro, os anticorpos neutralizam o vírus; segundo, a ligação conjunta de vários anticorpos promove a aglutinação das partículas virais, tornando-os alvos mais fáceis ao sistema imune; terceiro, os anticorpos ligados aos vírus são reconhecidos por receptores Fc na superfície de fagócitos, ativando a fagocitose; e por fim, é possível a ativação do sistema complemento, e suas ações efetoras, pelos anticorpos ligados ao vírus<sup>9</sup>

As DCs e macrófagos, caracterizadas como APCs, estão entre as primeiras células a encontrarem os vírus nos tecidos, pois estas células povoam todos os sítios de entrada do corpo. Vírus que são reconhecidos pelas DCs ativam-nas a produzirem citocinas pró-inflamatórias (como IL-1, IL-6 e IL-8, IFNs e TNF- $\alpha$ ) e outras moléculas antivirais e, ainda, são degradados em peptídeos para apresentação antigênica. Por isso, a maioria das infecções virais é subclínica e curada “espontaneamente”. Certos vírus, entretanto, conseguem se replicar dentro das DCs. Aliar este fato à capacidade migratória das DCs resulta na propagação do vírus a outras células permissivas a ele. Assim, as DCs têm sido estudadas para um provável uso como imunoadjuvantes ou moduladores para melhorar as respostas imunes antivirais<sup>10</sup>.

As DCs apresentadoras dos peptídeos virais ativam as células T CD8 *naïves* em linfonodos drenantes, e induzem a sua diferenciação em células T CD8 efetoras (linfócitos T citotóxicos – CTLs), potencializada pela ativação de linfócitos T CD4, após mecanismos de apresentação cruzada<sup>11</sup>. Estas células usam o contato célula-célula

para eliminar células-alvo infectadas, por meio das moléculas de superfície FasL e TRAIL, indutoras de apoptose. CTLs também secretam perforinas e granzimas, que causam perturbação membranar e morte da célula, respectivamente. Por fim, estas células produzem citocinas pró-inflamatórias, como IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ , para que outras células do sistema imune sejam também ativadas. Dessa forma, as células T CD8 usam múltiplos mecanismos complementares para eliminar células infectadas por vírus<sup>12</sup>. Já as células T CD4 podem se diferenciar em um padrão Th1 ou Th2 (*T Helper 1 ou 2*) dependendo das citocinas presentes no ambiente. Em geral, na resposta imune adaptativa observa-se uma preferência para ativação do padrão Th1, com alta produção de IFNs, mas podem ocorrer respostas mistas<sup>11</sup>.

Durante os eventos da imunidade adaptativa e da consequente ativação dos linfócitos T e B na apresentação de antígenos virais por APCs, algumas destas células proliferam e se tornam capazes de reconhecer novas células infectadas. Essa memória celular é caracterizada pela proliferação e diferenciação de linfócitos T e B, eliminação de células infectadas e produção de anticorpos tipo IgG, no caso de um segundo contato com o vírus, por um período dependente da infecção viral anterior, tornando a resposta atual mais rápida e intensa<sup>11</sup>.

Os vírus desenvolveram mecanismos sofisticados para estabelecer infecções produtivas, escapando das respostas imunes do hospedeiro. Muitas estratégias virais para a sua sobrevivência são fenomenalmente bem-sucedidas, tais como: inibição da imunidade humoral por meio da variação antigênica, a produção de proteínas reguladoras que inibem o sistema complemento ou os receptores Fc, a perturbação das vias de sinalização de IFN, a produção de homólogos de citocinas e seus receptores (viroquinas e viroceptores), podendo ainda, inibir a apoptose da células hospedeira e reduzir a expressão de moléculas do Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC) I e II. Estes artifícios virais resultam da sua coevolução com o hospedeiro por milhões de anos<sup>13</sup>.

Após essa explanação sobre os principais mecanismos imunológicos contra os vírus, segue uma abordagem acerca da resposta imune contra o SARS-CoV-2 baseada nos últimos artigos publicados sobre este tópico. É importante frisar que este conhecimento está em intensa expansão e muitos dados ainda são conflitantes. Entretanto, a atual discussão é válida para propor modelos e soluções às necessidades de desenvolvimento de terapias e estratégias para combater a Covid-19 do ponto de vista imunológico.

### 3 I IMUNIDADE CONTRA O SARS-COV-2

A imunidade inata protetora ao SARS-CoV-2 não está bem definida e parece não ser eficiente na maioria dos casos. O que se sabe é que o vírus é capaz de

escapar das respostas imunes inatas, proliferando sem impedimentos, produzindo um grande número de cópias em tecidos primariamente infectados, desde o epitélio das vias aéreas, até múltiplos órgãos, necessitando da expressão de enzima receptora ACE2 expressa nesses locais<sup>1</sup>.

A morte celular subsequente no epitélio resulta na liberação de partículas virais e componentes intracelulares nos tecidos, culminando no recrutamento de células inflamatórias, geração de respostas imunes e danos associados<sup>14</sup>.

Os sintomas que acometem os pacientes mais graves são derivados dessa exacerbação da resposta<sup>14</sup>. Níveis aumentados de citocinas estão correlacionados, por exemplo, a elevados números de neutrófilos no sangue (neutrofilia) e à liberação de suas armadilhas extracelulares (NET), compostas por segmentos de DNA, histonas, proteínas microbicidas e oxidantes. Este processo é chamado de NETose e objetiva combater infecções, mas apresenta efeitos patogênicos adversos na propagação da inflamação e trombose, pois é capaz de ativar as células endoteliais, plaquetas e o sistema complemento, além de conter proteases que inativam anticoagulantes endógenos. Dessa forma, pacientes com Covid-19 apresentam altos níveis de NETs no plasma, podendo ser um fator de risco que contribua com as complicações vasculares<sup>15,16</sup>.

Contudo, a resposta imune contra SARS-CoV-2 envolve todos os braços do sistema imune, incluindo as barreiras teciduais, células e mediadores da imunidade inata e adquirida. Estudos realizados ainda no início da pandemia e que avaliaram a resposta imune de pacientes com Covid-19 observaram que esses pacientes evoluíam com elevação de marcadores inflamatórios como Proteína C Reativa (PCR), Ferritina, Velocidade de Hemossedimentação (VHS), além de ser observada a elevação de citocinas e quimiocinas como TNF-alfa, IL-2R, IL-6, IL-8 e IL-10. Já as imunoglobulinas IgA, IgG e IgM e proteínas do sistema complemento (C3 e C4) não mostraram grandes alterações<sup>17</sup>, indicando que a imunidade humoral não deve ser a principal via do sistema imune a combater o vírus, o que faz bastante sentido.

Uma vez dentro da célula hospedeira portadora do receptor ACE2, as proteínas do vírus têm como alvo inibir a via do IFN em diferentes níveis, reduzindo a resposta antiviral, ao mesmo tempo em que estimula a via do inflamassomo NLRP3, liberando citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 $\beta$  e IL-18. Além disso, o reconhecimento do RNA viral pelos receptores TLR-3, -7, -8 e -9 ativam a via do fator nuclear NF- $\kappa$ B. Todos esses eventos podem levar à morte celular, hiperinflamação e à “tempestade de citocinas”<sup>18</sup> que resulta do efeito conjunto de várias moléculas solúveis, tais como interferons, interleucinas, quimiocinas e fatores estimuladores de colônia (IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , IP-10 e MCP-1), que podem levar a respostas celulares ativadas por T-helper-1 (*Th1*), e foram reguladas em excesso<sup>19,20</sup>. No entanto, pacientes com SARS-CoV-2 secretaram IL-4 e IL-10 excessivos que podem suprimir

a inflamação por meio do T-helper-2 (*Th2*)<sup>21</sup>. A tempestade de citocinas surge como um dos eventos mais perigosos e potencialmente fatais relacionados à Covid-19 por sustentar suas principais consequências clínicas, já que desencadeia uma série de mecanismos efetores imunes que “atacam” o corpo, que por sua vez, causa a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) e falência múltipla de órgãos, com o desfecho de morte, nos casos mais graves de infecção por SARS-CoV-2<sup>22</sup>.

Quanto à relação número de linfócitos *versus* infecção, foi observada a associação entre linfopenia e Covid-19 grave. O mecanismo desta redução de linfócitos T (CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup>), bem como de células NK, permanece incerto, entretanto as hipóteses propostas são a infiltração e sequestro de linfócitos nos pulmões e/ou tecidos linfoides, e a tempestade de citocinas que poderia induzir a linfopenia. Além disso, o SARS-CoV-2 poderia reduzir as funções das células T CD4<sup>+</sup> e T reguladoras (*Tregs*) e levar à exaustão de células T CD8<sup>+</sup><sup>23</sup>. Por outro lado, a linfopenia foi mais pronunciada em pacientes jovens do que em pacientes idosos; neste sentido, a imunossenescência contribuiria para um estado imunológico “não-reativo”, causando uma redução relativamente estável da contagem e função de linfócitos em pacientes mais velhos<sup>24</sup>.

Ainda no âmbito da imunidade celular, a frequência geral da resposta das células T CD8<sup>+</sup> predomina sobre a resposta das células T CD4<sup>+</sup> e, conforme estudos anteriores em infecções por Coronavírus, as células T específicas para proteínas virais têm capacidade protetora em modelos animais de infecções das vias aéreas<sup>25,26</sup>. A compreensão da distribuição, frequência e capacidade de proteção dessas células T reativas cruzadas ao SARS-CoV-2 podem ser de grande importância para explicar algumas das diferenças nas taxas de infecção ou patologia observadas durante a pandemia de 2020.

De forma geral, a resposta imune humoral pode garantir ao hospedeiro a defesa contra as reinfecções, e a eficácia e persistência dos anticorpos relaciona-se com proteção efetiva. Porém, os estudos sobre anticorpos neutralizantes e sua duração em pacientes convalescentes da Covid-19 ainda são inconclusivos. Anticorpos específicos para SARS-CoV-2 incluem IgM, que significa resposta imune primária e indica uma infecção recente, e IgG, que é o principal anticorpo produzido pela resposta imune secundária. IgA, um anticorpo de mucosa, é frequentemente ignorada no diagnóstico de Covid-19<sup>27</sup>. A média para soroconversão nos pacientes foi de 13 dias, para conversão entre IgM e IgG. Os títulos desses anticorpos elevam-se por mais 6 dias e permanecem em platô pelas próximas 2 semanas. A resposta de IgA aparece precocemente, atinge o pico na semana 3 e é mais intensa e persistente do que a resposta IgM. No entanto, esses níveis começam a reduzir em 2-3 meses após a infecção, e os indivíduos tornam-se soronegativos, o que, pelo lado da resposta humoral, não garante imunidade a reinfecções, de modo

que não há segurança em se afirmar a geração de memória imunológica nestes pacientes. Há também uma correlação positiva com a gravidade da Covid-19 e o título de anticorpos detectados por ELISA contra as proteínas S e N do envelope viral<sup>28</sup>. Estudos para identificar células B específicas ao SARS-CoV-2 e as células B de memória ainda não foram publicados.

Um outro fator a ser considerado é o papel da resposta imune e estado inflamatório na ocorrência de trombose de origem imune em pacientes com Covid-19, um processo multicelular que envolve plaquetas e leucócitos. Nesses casos, especialmente naqueles pacientes que desenvolvem SARS, o que ocorre é uma desregulação no balanço entre o plasminogênio do tipo tecidual (tPA), do tipo uroquinase (uPA) e o inibidor do ativador de plasminogênio tipo 1, levando a uma hipofibrinólise e deposição de fibrina no alvéolo e a microtrombose capilar perialveolar<sup>15,29</sup>.

Com base no que foi discutido, percebe-se que a indução de uma resposta imune balanceada do hospedeiro contra o SARS-CoV-2, é crucial para controlar e eliminar a infecção, empregando respostas imunes adaptativas e inatas, bem como eventos mediados pelo sistema complemento. Por um lado, uma imunidade descontrolada pode resultar em danos aos tecidos e comprometimento funcional de órgãos; por outro lado, a insuficiência imunológica ou a orientação incorreta desses eventos pode aumentar a replicação viral<sup>30</sup>.

Pensando no emprego de estratégias que se apoiem nas ações do sistema imune a fim de orientar o design de vacinas e, sobretudo, terapias, mais estudos são necessários para explorar a dinâmica e os mecanismos da resposta imune humoral em pacientes com Covid-19, baseadas em anticorpos para o tratamento da doença. A participação de células T é fundamental, por exemplo, para a maturação de afinidade dos anticorpos produzidos, mas a linfopenia pode prejudicar este processo e a viabilidade da geração da memória imunológica ao SARS-CoV-2.

#### **4 | IMUNOMARCADORES PREDITIVOS, IMUNOTERAPIAS E TERAPIAS BASEADAS NO QUADRO CLÍNICO DA COVID-19**

No sistema imune humano, foram identificados biomarcadores que podem servir como indicadores da gravidade ou da recuperação da doença. Dentre eles há fatores de crescimento, citocinas e quimiocinas, moléculas já presentes no processo inflamatório. O perfil imunológico de pacientes que se recuperaram com doença moderada demonstrava alta concentração de fator de crescimento reparador tecidual, enquanto o perfil daqueles com pior trajetória da doença apresentou exacerbação de citocinas e quimiocinas, por exemplo. O perfil grave mostrou uma resposta desregulada e mal adaptada, com assinaturas imunes precoces associadas



com trajetórias divergentes da doença entre recuperação ou piora nos casos, sendo possível prever se o paciente vai desenvolver um quadro clínico mais severo ou de melhora<sup>31</sup>.

Outro trabalho demonstrou que há, pelo menos, três tipos agrupados de respostas imunes distintas entre os infectados. O primeiro imunótipo apresenta intensa atividade das células T CD4, e tem uma leve ativação nas células T CD8 no sangue e está presente em quadros mais graves; o segundo é caracterizado principalmente por uma leve ativação das células T CD8, células B produtoras de anticorpos, linfócitos de memória e está presente nos casos de maior mortalidade; o terceiro imunótipo mostrou uma resposta imune fraca na ativação de células, produção de anticorpos e inflamação, e está presente nos casos leves ou assintomáticos<sup>32</sup>. Anteriormente, outro estudo já havia determinado resposta imune mais fraca em infectados assintomáticos<sup>33</sup>.

Desde o surto da Covid-19, em 2019/2020, a atenção internacional voltou-se para o desenvolvimento de opções de tratamento e controle da doença com diversas pesquisas em imunoterápicos. A imunoterapia tem sido uma estratégia de interesse para combater infecções causadas por vírus como o Ebola, o influenza, e outras causadas por vírus semelhantes ao SARS-CoV-2, como SARS-CoV e MERS-SARS-CoV-2.

As principais linhas de pesquisa em imunoterápicos se baseiam no estudo da geração, desenvolvimento e eficácia de anticorpos específicos para o SARS-CoV-2<sup>34,35</sup>. Como exemplo de alvo imunoterápico, existe a interação do domínio de ligação ao receptor (RBD) na proteína S na membrana externa do vírus e na enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) na célula, essa proteína, como já mencionado previamente, é o principal alvo potencial para anticorpos inibidores<sup>36,37</sup>. Além disso, há o uso de plasma convalescente, com altas cargas de IgGs originadas de pacientes já infectados, que são candidatos a reduzir a carga viral e a mortalidade da doença<sup>38,39</sup>; Tratamentos utilizando um inibidor de IL-6 e o hormônio timosina, um dos indutores de maturação de células T, também estão sendo avaliados<sup>31</sup>. Outra citocina, a IL-38, clássica supressora de IL-1 $\beta$  e outros membros pró-inflamatórios da família IL, pode ser um potencial alvo terapêutico no processo de inflamação causada pelo SARS-Cov-2<sup>40</sup>.

Dentre as estratégias de imunização ativa ou passiva por vacina, há, atualmente, mais de 160 linhas de pesquisa, que incluem os já mencionados anticorpos específicos, epítopos de células T e B, vetores e nanopartículas virais, vírus atenuados ou inativados, e também DNA recombinante<sup>31</sup>. A vacinação passiva consiste no tratamento de pacientes infectados com soro hiperimune, desenvolvido através da imunização e retirada de anticorpos em modelos animais ou purificação de plasma de pacientes humanos previamente infectados. Já a vacinação ativa

consiste na indução da resposta imune humoral pela inoculação de um antígeno, que pode ser o SARS-Cov-2 inativado ou atenuado, ou um vetor viral que carregue parte do genoma do SARS-CoV-2, ou uma vacina de ácidos nucleicos (DNA ou RNA) que induzam o organismo à produzir determinada molécula do vírus, bem como uma vacina proteica, onde sejam inoculados no organismo vários epítomos, sub unidades ou partículas do vírus. Todas têm grande potencial de induzir resposta imune adaptativa humoral e/ou celular, porém, ainda não há certeza, visto que são necessários testes de fases 3 e 4 para que se determine a eficácia dessas vacinas<sup>41</sup>.

Em relação às terapias convencionais visando o tratamento da sintomatologia apresentada pelos pacientes com Covid-19, o uso do corticoide tem sido bastante discutido como sendo efetiva, baseado no fato dessa classe de medicamentos ser capaz de inibir a resposta imune exacerbada decorrente da infecção pelo SARS-CoV-2. Além disso, percebeu-se que muitos dos pacientes portadores da Covid-19 evoluíam para a Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SRAG), caracterizada pelo processo inflamatório desregulado e na qual a corticoterapia demonstra benefícios no tratamento<sup>42</sup>. Recentemente, foi demonstrado o potencial da Dexametasona na recuperação de pacientes em estado muito grave. Esse medicamento possui potente ação anti-inflamatória, e seu uso estaria associado à redução e danos orgânicos relacionados à tempestade de citocinas<sup>43</sup>.

Em conjunto, todas essas observações demonstram que o sistema imune do hospedeiro infectado é o principal modulador dos processos de piora ou recuperação durante a Covid-19. Neste momento da história, há mais dúvidas e questionamentos do que respostas. No entanto, sobre essas “janelas” de conhecimento é que a ciência constrói o seu caminho.

## LISTA DE ABREVIÇÕES

ACE2	Enzima-2 conversora da angiotensina, do inglês <i>Angiotensin-converting enzyme 2</i>
Covid-19	Doença associada ao Coronavírus 2019, do inglês <i>Coronavirus Disease 2019</i>
CTL	Linfócito T citotóxico, do inglês <i>Cytotoxic T Lymphocyte</i>
DC	Célula dendrítica, do inglês <i>Dendritic Cell</i>
DNA	Ácido desoxirribonucleico, do inglês <i>Desoxiribunucleic Acid</i>
ELISA	Ensaio imunoenzimático, do inglês <i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>
Fc	Porção constante da molécula de anticorpo, do inglês <i>Fragment crystallizable</i>
IFN	Interferon

Ig	Imunoglobulina
IL	Interleucina
ILC	Célula linfóide inata, do inglês <i>Innate Lymphoid Cell</i>
MAC	Complexo de ataque à membrana, do inglês <i>Membrane Attack Complex</i>
MERS	Síndrome Respiratória do Oriente Médio, do inglês <i>Middle East Respiratory Syndrome</i>
MERS-CoV	Coronavírus relacionado à Síndrome Respiratória do Oriente Médio, do inglês <i>Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus</i>
MHC	Complexo de histocompatibilidade principal, do inglês <i>Major Histocompatibility Complex</i>
NET	Armadilhas extracelulares de neutrófilos, do inglês <i>Neutrophil Extracellular Traps</i>
NF- $\kappa$ B	Fator nuclear kappa B, do inglês <i>Nuclear Factor <math>\kappa</math>B</i>
NK	Célula <i>natural killer</i>
NLR	Receptor do tipo NOD, do inglês <i>Nucleotide-binding Oligomerization Domain-like Receptor</i>
NLRP3	Receptor do tipo NOD relacionado à proteína 3 do inflamassoma, do inglês <i>Nucleotide-binding Oligomerization Domain-like Receptor Protein 3</i>
PAMP	Padrões moleculares associados aos patógenos, do inglês <i>Pathogen Associated Molecular Patterns</i>
PRR	Receptor de reconhecimento de padrões, do inglês <i>Pattern Recognition Receptor</i>
RBD	Domínio de ligação ao receptor, do inglês <i>Receptor Binding Domain</i>
RLR	Receptor do tipo RIG, do inglês <i>Retinoic Acid-inducible Gene Like Receptor</i>
RNA	Ácido ribonucleico, do inglês <i>Ribonucleic Acid</i>
SARA	Síndrome da Angústia Respiratória Aguda, do inglês <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
SARS	Síndrome Respiratória Aguda Grave, do inglês <i>Severe Acute Respiratory Syndrome</i>
SARS-CoV	Coronavírus relacionado à Síndrome Respiratória Aguda Grave, do inglês <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus</i>
SARS-CoV-2	Coronavírus relacionado à Síndrome Respiratória Aguda Grave 2, do inglês <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
TLR	Receptor do tipo Toll, do inglês <i>Toll-Like Receptor</i>
TNF	Fator de necrose tumoral, do inglês <i>Tumor Necrosis Factor</i>
TRAIL	Ligante indutor de apoptose relacionado ao TNF, do inglês <i>Tumor Necrosis Factor Related Apoptosis Inductor Ligand</i>

## REFERÊNCIAS

1. Robba C, Battaglini D, Pelosi P, *et al.* Multiple organ dysfunction in SARS-CoV-2: MODS-CoV-2. *Expert Rev Respir Med.* 2020, 22:1-4.
2. Scherzad, A., Hagen, R., & Hackenberg, S. (2019). Current Understanding of Nasal Epithelial Cell Mis-Differentiation. *Journal of inflammation research*, 12, 309–317.
3. Denney, L., & Ho, L. P. The role of respiratory epithelium in host defence against influenza virus infection. *Biomed.* 2018, 41(4), 218–233.
4. Alandijany T. Host Intrinsic and Innate Intracellular Immunity During Herpes Simplex Virus Type 1 (HSV-1) Infection. *Front. Microbiol.* 2019, 10, 2611.
5. Shepardson, K. M., Schwarz, B., Larson, K., *et al.* Induction of Antiviral Immune Response through Recognition of the Repeating Subunit Pattern of Viral Capsids Is Toll-Like Receptor 2 Dependent. *mBio.* 2017, 8(6), e01356-17.
6. Murira, A., & Lamarre, A. Type-I Interferon Responses: From Friend to Foe in the Battle against Chronic Viral Infection. *Front. Immunol.* 2016, 7, 609.
7. Vashist, N., Trittel, S., Ebensen, T., *et al.* Influenza-Activated ILC1s Contribute to Antiviral Immunity Partially Influenced by Differential GITR Expression. *Front. Immunol.* 2018, 9, 505.
8. Agrawal, P., Nawadkar, R., Ojha, H., Kumar, J., & Sahu, A. Complement Evasion Strategies of Viruses: An Overview. *Front. Microbiol.* 2017, 8, 1117.
9. Krammer F. The human antibody response to influenza A virus infection and vaccination. *Nat Rev Immunol.* 2019;19(6):383-397.
10. Freer G, Matteucci D. Influence of dendritic cells on viral pathogenicity. *PLoS Pathog.* 2009;5(7):e1000384.
11. Coelho-Castelo A, Trombone A, Rocha C., *et al.* Resposta imune a doenças infecciosas. *Medicina (Ribeirao Preto Online)* 2009.
12. Schmidt, M. E., & Varga, S. M. The CD8 T Cell Response to Respiratory Virus Infections. *Front Immunol.* 2018, 9, 678.
13. Kikkert M. Innate Immune Evasion by Human Respiratory RNA Viruses. *J Innate Immun.* 2020;12(1):4-20.
14. Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, *et al.* COVID-19: Immunology and treatment options. *Clin Immunol.* 2020; 215:108448.
15. Henry BM, Vikse J, Benoit S, *et al.* Hyperinflammation and derangement of renin-

angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis. *Clin Chim Acta*. 2020; 507:167-173.

16. Zuo, Y., Yalavarthi, S., Shi, H., *et al*. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI insight*. 2020, 5(11), e138999.

17. Qin C, Zhou L, Hu Z, *et al*. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):762-768.

18. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, *et al*. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*. 2020;75(7):1564-1581.

19. Chen L, Liu HG, Liu W, *et al*. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020;43(3):203-208.

20. Wang D, Hu B, Hu C, *et al*. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069.

21. Huang C, Wang Y, Li X, *et al*. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.

22. Coperchini F, Chiovato L, Croce L, *et al*. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth F R*. 2020;53:25-32.

23. Zheng HY, Zhang M, Yang CX, *et al*. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(5):541-543.

24. Huang I, Pranata R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care*. 2020; 8:36.

25. Zhao J, Zhao J, Mangalam AK, *et al*. Airway Memory CD4(+) T Cells Mediate Protective Immunity against Emerging Respiratory Coronaviruses. *Immunity*. 2016;44(6):1379-1391.

26. McKinstry KK, Strutt TM, Kuang Y, *et al*. Memory CD4+ T cells protect against influenza through multiple synergizing mechanisms. *J Clin Invest*. 2012;122(8):2847-2856.

27. Huang Z, Chen H, Xue M, *et al*. Characteristics and roles of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-specific antibodies in patients with different severities of coronavirus 19. *Clin Exp Immunol*. 2020;10.1111/cei.13500.

28. Liu A, Li Y, Peng J, Huang Y, Xu D. Antibody responses against SARS-CoV-2 in COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;10.1002/jmv.26241.

29. Gaertner F, Massberg S. Blood coagulation in immunothrombosis-At the frontline of intravascular immunity. *Semin Immunol*. 2016;28(6):561-569.

30. Li G, Fan Y, Lai Y, *et al*. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol*.

2020;92(4):424-432..

31. Lucas C, Wong P, Klein J, *et al.* Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature*. 2020;584(7821):463-469.
32. Mathew D, Giles JR, Baxter AE, *et al.* Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals patient heterogeneity and distinct immunotypes with implications for therapeutic interventions. Preprint. *bioRxiv*. 2020;2020.05.20.106401. Published 2020 May 23.
33. Long QX, Tang XJ, Shi QL, *et al.* Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med*. 2020;26(8):1200-1204.
34. Zhang Q, Wang Y, Qi C, *et al.* Clinical trial analysis of 2019-nCoV therapy registered in China. *J Med Virol*. 2020;92(6):540-545.
35. Zhou G, Zhao Q. Perspectives on therapeutic neutralizing antibodies against the Novel Coronavirus SARS-CoV-2. *Int J Biol Sci*. 2020;16(10):1718-1723.
36. Tian X, Li C, Huang A, *et al.* Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. *Emerg Microbes Infect*. 2020; 9(1):382-385.
37. Dhama K, Sharun K, Tiwari R, *et al.* COVID-19, an emerging coronavirus infection: advances and prospects in designing and developing vaccines, immunotherapeutics, and therapeutics. *Hum Vaccin Immunother*. 2020;16(6):1232-1238.
38. Shanmugaraj B, Siri wattananon K, Wangkanont K, *et al.* Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19). *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020;38(1):10-18.
39. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, *et al.* Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020;34(2):327-331.
40. Callaway E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. *Nature*. 2020;580(7805):576-577.
41. Pang J, Wang MX, Ang IYH, *et al.* Potential Rapid Diagnostics, Vaccine and Therapeutics for 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV): A Systematic Review. *J Clin Med*. 2020;9(3):623.
42. Holanda MA. Corticosteroids for the prevention of ventilator-induced lung injury? *J Bras Pneumol*. 2016; 42(3):163.
43. RECOVERY – Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy (Homepage na internet). Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report (Acesso em 18 de julho de 2020). Disponível em <https://www.recoverytrial.net/>.

# CAPÍTULO 5

## ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS DA COVID-19

Data de aceite: 01/09/2020

**Fernando Wagner da Silva Ramos**

**Jhony Willams Gusmão do Nascimento**

**Klaya Moreira-Ramos**

**Lucas Torres Coelho Freitas**

**Luciana Aparecida Corá**

**Maria Danielma dos Santos Reis**

### 1 | INTRODUÇÃO

A fisiopatologia da Covid-19 apresenta estreita relação com a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ACE-2), receptor funcional da SARS-CoV-2, visto que a mesma fornece a entrada do vírus em seres humanos<sup>1</sup>. A entrada subsequente de células depende da iniciação pela serina protease TMPRSS2, denominada serina 2, protease transmembranar<sup>2,3</sup>.

### 2 | FISIOPATOLOGIA DO SISTEMA RESPIRATÓRIO NA COVID-19

A entrada do vírus na célula hospedeira se dá através da ligação de sua proteína S (Spike) de superfície, ao receptor celular ACE-2<sup>3</sup>. A via respiratória, com destaque para células epiteliais alveolares pulmonares ricas em ACE2, é uma das vias potenciais de transmissão viral do SARS-CoV-2 juntamente com as células epiteliais do intestino delgado, em virtude de

ambos os sistemas apresentarem interfaces com o ambiente externo culminando nas mucosas oral e nasal<sup>1</sup>. Ainda que a primeira etapa da entrada viral no organismo ocorra no trato respiratório superior, onde se observam os principais efeitos patológicos, uma posterior disseminação do patógeno no organismo leva a implicações em diversos órgãos, como pode ser ilustrado na Figura 1.

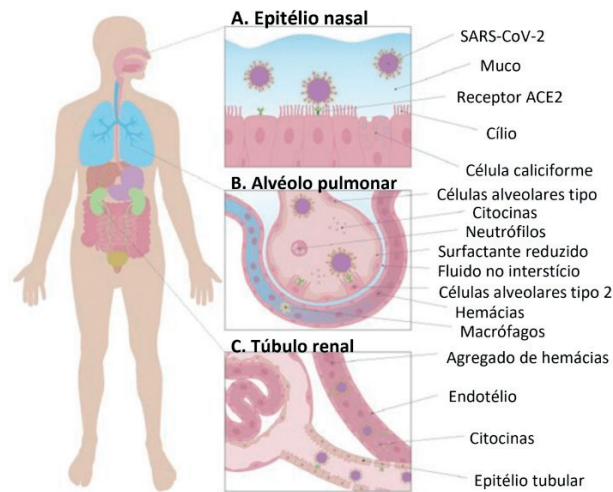


Figura 1 – Representação simplificada da infecção pelo SARS-CoV-2 por meio da ligação com a ECA2, expressa em diversos órgãos do corpo humano. Em (A), tem-se o agente viral passando pelas membranas mucosas, especificamente pelo epitélio nasal, conectando-se com o receptor funcional do vírus. Em (B) evidencia-se a infecção das células epiteliais do trato respiratório, causando edema, hiperplasia difusa de

pneumócitos, espessamento do septo alveolar e infiltração de células inflamatórias. (C) Representa o envolvimento renal na doença, com lesão tubular difusa, em função da perda da borda em escova, dano endotelial dos capilares e agregados eritrocitários, ocluindo o lúmen capilar. Modificado a partir de Bourgonje et al. (2020)<sup>4</sup>.

As citocinas desempenham um papel extremamente importante na patogênese da Covid-19, visto que respostas imunes desreguladas e abundantes podem ocasionar graves danos ao corpo humano<sup>5</sup>, fazendo com que pacientes gravemente enfermos apresentem respostas pró-inflamatórias importantes<sup>6</sup>. *A posteriori*, ocorre secreção elevada de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas, as quais atraem muitas células, tais como neutrófilos e monócitos, causando infiltração excessiva das células inflamatórias no tecido pulmonar/lesão pulmonar<sup>7</sup>, além da indução de apoptose em células epiteliais e endoteliais do pulmão<sup>8</sup>, danificando as barreiras das células epiteliais microvasculares e alveolares pulmonares, causando vazamento vascular e edema alveolar e, conseqüentemente, provocando hipóxia tecidual<sup>9</sup>.

Dados do Centro Nacional de Estatística em Saúde dos Estados Unidos (NCHS)<sup>10</sup> evidenciam o número de mortes por Pneumonia, Influenza e Covid-19, culminando com um total de 78.549 mortes no mês de abril, semana 29 do calendário epidemiológico 2020, em comparação com diversos períodos. De acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)<sup>11</sup>, em junho de 2020, 2,4 milhões de pessoas (1,1%) da população brasileira apresentaram sintomas conjugados, incluindo perda de cheiro ou sabor, tosse, febre e dor no peito. As principais causas de óbitos, comparando-se os anos de 2019 e 2020 podem ser vistos na Tabela 1.

DOENÇAS RESPIRATÓRIAS	2019	2020
Demais óbitos	245.993	229.482
Insuficiência Respiratória	37.695	34.546
Pneumonia	88.644	59.720
Septicemia	64.668	50.436
Indeterminada	2496	3.328
Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG)	621	100.99
<b>Covid-19</b>	<b>0</b>	<b>78.488</b>
<b>Total</b>	<b>440.117</b>	<b>466.099</b>

Tabela 1 – Registro de óbitos por doenças respiratórias, em todo o Brasil, nos anos de 2019 e 2020

Fonte: Adaptado da Central de Informações do Registro Civil – CRC Nacional (2020)<sup>12</sup>.



O Ministério da Saúde publicou um Protocolo de Manejo Clínico<sup>13</sup> afirmando que os sinais e sintomas clínicos referidos são principalmente respiratórios. Em avaliação recente de 99 pacientes com pneumonia e diagnóstico laboratorial de 2019-nCoV internados no hospital de Wuhan, China, de acordo com exames de imagem, 74 pacientes (75%) apresentaram pneumonia bilateral, 14 pacientes (14%) apresentaram manchas múltiplas e opacidade em vidro fosco e 1 paciente (1%) evoluiu com pneumotórax. As complicações mais comuns foram Síndrome Respiratória Aguda Grave - SRAG (17-29%), lesão cardíaca aguda (12%) e infecção secundária (10%). A letalidade entre os pacientes hospitalizados variou entre 11% e 15%.

Em avaliação de anormalidades pulmonares relacionadas ao tempo da infecção, observou-se que a tomografia computadorizada (TC) do tórax mostrava a doença mais extensa aproximadamente 10 dias após o início dos sintomas<sup>14</sup>. Na TC, a característica opacificação pulmonar em vidro fosco pode ser vista mesmo em pacientes assintomáticos. Ainda, a admissão em unidade de terapia intensiva (UTI), o uso de ventilação ou morte, ocorreu em 67 pacientes (6,1%), incluindo 5% que foram admitidos na UTI, 2,3% submetidos a ventilação mecânica invasiva e 1,4% que morreram<sup>15</sup>.

Há muito que se estudar sobre a fisiopatologia da Covid-19, contribuindo, assim, para a diminuição considerável de novos casos da infecção e, principalmente, o número de óbitos.

### 3 I COAGULOPATIA ASSOCIADA A COVID-19

Segundo o editorial publicado revista *Lancet Haematology* (2020)<sup>16</sup>, as primeiras evidências de que o novo coronavírus poderia causar alterações na coagulação sanguínea vieram dos achados em pacientes graves na cidade de Wuhan, em janeiro de 2020, os quais apresentaram níveis de dímeros-D elevados e o tempo de protrombina prolongado. Associado a isso, as primeiras autopsias, também em pacientes de Wuhan, mostraram a presença de trombos em pequenos vasos no parênquima pulmonar. No Brasil, pesquisadores da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) realizaram autópsia em 6 pacientes e confirmaram as alterações pulmonares encontradas pelos pesquisadores chineses<sup>17</sup>. Nesta análise, o tecido pulmonar encontrou-se danificado, com a presença de microtrombos e focos de hemorragia nas paredes dos alvéolos.

Análises posteriores realizadas por diferentes grupos de pesquisa em pacientes vítimas da Covid-19 mostraram a presença de trombose macro e microvascular em todos os órgãos principais, incluindo no tecido adiposo do mesentério, além da presença de megacariócitos intravasculares, trombos

endocárdicos e um aumento anormal de plaquetas no baço<sup>18</sup>. Dados laboratoriais corroboram com as alterações histopatológicas observadas na Covid-19. Dentre os principais achados pode-se elencar o aumento de dímeros-D, o aumento do tempo de tromboplastina parcial ativada, aumento de fibrinogênio, aumento da ativação do sistema complemento, aumento dos níveis do fator de Von Willebrand (FVW), aumento de anti-fosfolipídeos e aumento de citocinas pró-inflamatórias<sup>19,20</sup>. Essas alterações assemelham-se àquelas presentes em outras coagulopatias, como a coagulação intravascular disseminada (CID), a coagulopatia induzida por sepse (CIS) e as microangiopatias trombóticas, contudo um grande número de evidências mostra que o SARS-CoV-2 pode provocar alterações de coagulação únicas definidas como coagulopatia associada à Covid-19 (CAC)<sup>18,19</sup>.

Os mecanismos pelos quais o vírus induz alterações na coagulação ainda não estão completamente esclarecidos. Acredita-se que uma combinação entre ativação de células do sistema imune, ativação do complemento e lesão endotelial provocadas pela infecção viral favoreça a ativação disseminada da coagulação, principalmente dos casos mais graves da doença<sup>18,19</sup>. Neste sentido, estudos já indicaram que a expressão do fator tecidual por células do sistema imune ativadas e as armadilhas extracelulares geradas por neutrófilos podem ativar a coagulação intravascular, induzindo a formação de trombos<sup>21</sup>. Quanto ao sistema complemento, alguns estudos apontam que sua ativação pode provocar lesão endotelial, e assim promover um perfil pró-trombótico<sup>19</sup>. Corroborando com essa hipótese, já foi demonstrada a presença de depósitos de componentes no sistema complemento na microvasculatura do pulmão e da pele de pacientes vítimas da Covid-19. Além desses fatores, a lesão endotelial está sendo apontada como uma causa importante da CAC<sup>20</sup>.

As células endoteliais expressam altos níveis da ACE2<sup>22,23</sup>, sendo consideradas portas de entrada para o vírus, dessa forma, as células infectadas poderiam sofrer injúrias, favorecendo o surgimento de trombos. Aliado a isso, foi demonstrado que pacientes da Covid-19, principalmente aqueles mais graves, possuem um aumento nos níveis plasmáticos de FVW, selectina P e de trombomodulina solúvel, que são marcadores de ativação e injúria endotelial<sup>20</sup>.

As alterações de coagulação na Covid-19 preocupam principalmente em pacientes mais graves, pois esses apresentam alto risco de ocorrência de tromboembolismo venoso<sup>25</sup>. Por isso, a comunidade médica passou a recomendar o tratamento profilático com anticoagulantes para todos os pacientes doentes quando são admitidos no hospital<sup>26</sup>.

#### 4 | FISIOPATOLOGIA DO TRATO GASTROINTESTINAL NA COVID-19

Dentre os pacientes diagnosticados com a Covid-19, os sintomas gastrintestinais relatados durante a progressão da doença variaram amplamente, podendo ser negligenciado pelos profissionais de saúde<sup>27</sup>. A ocorrência de sintomas gastrintestinais não só pode coexistir, mas também precede o fenótipo típico da Covid-19 e podem ser a única apresentação da infecção por SARS-CoV-2<sup>28</sup>. Muito embora os mecanismos não estejam completamente esclarecidos, a hipótese mais aceita refere-se à expressão da ACE2 em diferentes órgãos, incluindo o TGI, como alvo potencial para a infecção pelo SARS-CoV-2<sup>29</sup>.

Estudos realizados em Wuhan mostraram que até 79% dos pacientes apresentaram sintomas gastrintestinais como diarreia, diminuição do apetite, náusea, vômito, dor abdominal e sangramento durante o início e subsequente hospitalização. A anorexia foi o sintoma digestivo mais frequente em adultos (39,9% a 50,2%), enquanto a diarreia foi o sintoma mais comum em adultos e crianças (2% a 49,5%), e o vômito foi mais comum em crianças. Cerca de 3,6% a 15,9% dos pacientes adultos apresentaram vômitos e 6,5% a 66,7% em crianças. A náusea foi responsável por 1% a 29,4% e o sangramento gastrointestinal foi de 4% a 13,7%; dor abdominal 2,2% a 6,0% foi mais frequente em pacientes graves. Cerca de 85% (17/20) dos casos críticos apresentaram sintomas digestivos e 44,7% (17/38) apresentaram diarreia. Os resultados não foram estatisticamente diferentes dos casos não críticos, onde os sintomas digestivos em pacientes não graves representaram 78,5% (142/181), dos quais 50,2% (129/257) apresentaram diarreia<sup>30</sup>.

No estudo conduzido por Luo e colaboradores (2020)<sup>28</sup>, os resultados mostraram que 16% dos pacientes que contraíram SARS-CoV-2 apresentaram apenas sintomas gastrintestinais, como perda de apetite seguida por náuseas e vômitos em aproximadamente dois terços dos casos. Diarreia e dor abdominal estiveram presentes em 37% e 25% dos pacientes, respectivamente. Wang et al. (2020)<sup>31</sup> avaliaram 138 pacientes hospitalizados com a Covid-19 e relataram que a proporção de sintomas gastrintestinais, principalmente anorexia e dor abdominal, foi maior em pacientes internados em UTI do que em pacientes não internados em UTI (anorexia 66,7% vs 30,4%; dor abdominal 8,3% vs 0%), com diferenças estatísticas nas proporções. A análise de uma das unidades de doenças infecciosas no Reino Unido mostrou que 13% dos 68 pacientes com a Covid-19 apresentavam diarreia<sup>32</sup>.

Nobel et al. (2020)<sup>33</sup>, observaram que a presença de sintomas gastrintestinais foi associada a um aumento de 70% no risco de testes positivos. Entre os 278 pacientes positivos para a Covid-19, 97 (35%) apresentaram sintomas gastrintestinais e 181 (65%) não. A maioria dos pacientes teve uma duração de doença no momento do teste inferior a 1 semana, mas pacientes com sintomas gastrintestinais eram mais

propensos a ter uma duração da doença  $\geq 1$  semana em comparação com aqueles sem sintomas (33% vs. 22%, respectivamente,  $p = 0,048$ ).

Ademais, pacientes com a Covid-19 também podem sofrer lesão hepática. Estudos indicaram que 14,8-53,1% dos pacientes da Covid-19 apresentavam alterações anormais nos níveis de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) durante o curso da doença, com elevação da bilirrubina sérica. A maioria das lesões hepáticas são leves e transitórias, embora danos graves no fígado podem acontecer. A proporção de lesão hepática também foi maior nos pacientes mais graves. Embora o mecanismo da lesão hepática não seja totalmente compreendido, a lesão pode ser causada por infecção viral direta de hepatócitos, lesão relacionada ao sistema imunológico ou hepatotoxicidade por fármacos<sup>34</sup>.

#### 4.1 Mecanismo discutido até o momento

Como apresentado anteriormente, a ACE2 foi identificada como receptor funcional da SARS-CoV *in vitro*, e isso foi confirmado geneticamente em camundongos *in vivo*. É plausível que órgãos com células que expressam ACE2 possam ser considerados potenciais locais de infecção e rotas de transmissão para SARS-CoV-2, que possui 82% da sequência genômica semelhante ao SARS-CoV<sup>27</sup>. Foi descrito por Liang et al. (2020)<sup>35</sup> que o intestino delgado pode estar vulnerável à infecção por SARS-CoV-2, devido à alta expressão de ACE2 nos enterócitos proximais e distais.

Estudo publicado por Xiao et al. (2020)<sup>36</sup>, avaliou 71 pacientes hospitalizados com infecção por SARS-CoV-2. O RNA viral e a proteína nucleocapsídica viral foram examinados em tecidos gastrintestinais. Na lâmina própria do estômago, duodeno e reto, foram observados numerosos infiltrados de células plasmáticas e linfócitos com edema intersticial. É importante ressaltar que o receptor do hospedeiro viral ACE2 corou positivo principalmente no citoplasma de células epiteliais gastrintestinais. De acordo com Ong et al. (2020)<sup>37</sup>, curiosamente, os receptores ACE2 também são altamente expressos dentro da árvore biliar, mas doença hepática colestática não é comum na Covid-19.

#### 4.2 Teste fecal para SARS-CoV-2

Evidências substanciais de estudos anteriores da SARS apoiaram o tropismo do trato gastrintestinal da SARS-CoV, que foi verificado pela detecção viral em amostras de biópsia e fezes<sup>27,38,39</sup>. Várias pesquisas mostraram que o RNA da SARS-CoV-2 poderia ser detectado nas fezes de pacientes da Covid-19, implicando que a SARS-CoV-2 pode ser transmitida pela via fecal-oral<sup>40</sup>. A proporção de pacientes nos quais as amostras de fezes deram positivo foi entre 36% e 53% de todos os casos confirmados<sup>41</sup>.

## 5 | ACOMETIMENTO DA COVID-19 EM OUTROS SISTEMAS

### 5.1 Rins

Nos rins, os receptores ECA2 são encontrados, principalmente, na borda em escova das células do túbulo proximal e em podócitos, enquanto no endotélio glomerular e em células mesangiais raramente são observados. Com o surgimento de novos estudos, observou-se uma taxa de 15% de incidência de lesão renal aguda (LRA) em infectados da Covid-19 <sup>4</sup>.

Os mecanismos fisiopatológicos que comprometem os rins em pacientes infectados podem ser divididos didaticamente nos 3 aspectos a seguir:

- *Dano causado por citocinas:* Pacientes da Covid-19, comumente, sofrem uma hiperreação inflamatória, a síndrome de liberação de citocinas é um cenário bastante provável, no qual a citocina pró inflamatória IL-6 é considerada como a protagonista do processo<sup>42,43</sup>.
- *Relação entre órgãos:* Essa tempestade de citocinas pode evoluir para um quadro de LRA em função de inflamação intrarrenal, aumento da permeabilidade vascular, depleção de volume e cardiomiopatia, podendo inclusive culminar na síndrome cardiorrenal tipo 1, que consiste em injúria endotelial sistêmica com derrame pleural, edema, hipertensão intra-abdominal, perda de líquido para o terceiro espaço, depleção de líquido intravascular e hipotensão<sup>44,45,46</sup>.
- *Efeitos sistêmicos:* A permanência prolongada em UTIs predispõe o indivíduo contaminado a coinfeções graves por bactérias Gram-negativas, cuja endotoxina pode levar a um quadro de sepse que, por sua vez, em um exercício de comprometimento sistêmico dos órgãos, irá contribuir para uma LRA e agir sinergicamente com os outros mecanismos de dano dos rins<sup>47</sup>.
- *Avaliações post-mortem* em infectados da Covid-19 identificaram antígenos virais nos túbulos renais, mais especificamente no epitélio tubular e em podócitos, e lesão tubular aguda difusa com perda da borda em escova, degeneração e necrose celulares<sup>48</sup>.

### 5.2 Sistema Neurológico

No cérebro, os receptores ECA2 são expressos nos neurônios e células gliais, particularmente no tronco cerebral e em áreas regulatórias cardiovasculares, bem como no endotélio do órgão. Sugere-se que o acesso do SARS-CoV-2 ao órgão aconteça tanto através da disseminação sanguínea sistêmica para a microcirculação cerebral quanto via placa cribiforme próxima ao bulbo olfatório<sup>49</sup>.

Ao atingir o meio tecidual neural, o SARS-CoV-2 interage com os receptores funcionais das células ali presentes e inicia um ciclo de replicação com subsequente

dano neural, podendo estar relacionado, inclusive, com o quadro clínico de cefaleia, confusão, náusea e vômitos. É importante salientar que, mesmo antes desse processo em si, o próprio rompimento do capilar nessa delicada região acompanhado por sangramento dentro do tecido cerebral pode levar a consequências fatais<sup>48,49,50,51</sup>.

### 5.3 Pele

Apesar de se identificar a expressão de receptores ECA2 na camada epidérmica basal da pele e em glândulas sudoríparas écrinas, os estudos de pacientes da Covid-19 que apresentaram alguma manifestação patológica cutânea são inconclusivos<sup>4</sup>. Estudos em grupo revelaram o aparecimento de *rash* cutâneo, bem como outros estudos relataram *rash* eritematoso, lesões urticárias, púrpura e vesículas nos indivíduos participantes<sup>4,52</sup>.

O principal questionamento desses ensaios é se, conforme ocorre com o SARS-CoV-1, o novo coronavírus pode ser excretado através do suor e por essa via transmitido, bem como se a maior quantidade de glândulas sudoríparas écrinas na palma das mãos seria um vetor importante de transmissão e/ou infecção<sup>4</sup>.

### 5.4 Placenta e Gravidez

Não há evidências científicas quanto à transmissão vertical transplacentária da Covid-19 ou a uma maior probabilidade de infecção de gestantes pelo SARS-CoV-2. Ainda que não sejam fatores precipitantes para a contrair a doença, esses são atributos que incluem as parturientes no grupo de indivíduos com maior suscetibilidade a patógenos respiratórios e, conseqüentemente, agravo do seu quadro geral de saúde numa possível infecção pelo SARS-CoV<sup>4,53</sup>.

## LISTA DE ABREVIÇÕES

ACE-2	Enzima Conversora de Angiotensina 2
ALT	Alanina Aminotransferase
AST	Aspartato Aminotransferase
CAC	Coagulopatia Associada à Covid-19
CID	Coagulação Intravascular Disseminada
CIS	Coagulopatia Induzida por Sepsis
FVW	Fator de Von Willebrand
LRA	Lesão Renal Aguda
SRAG	Síndrome Respiratória Aguda Grave

## REFERÊNCIAS

1. Hamming I, Timens W, Bultuis MLC, *et al.* Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004; 203: 631-637.
2. Matsuyama S, Nagata N, Shirato K, *et al.* Efficient activation of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein by the transmembrane protease TMPRSS2. *J Virol.* 2010; 84(24):12658-12664.
3. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, *et al.* SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020; 181(2): 271-280.e8.
4. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, *et al.* Angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2), SARS-CoV-2 and pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol.* 2020; 251: 228–248.
5. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, *et al.* Dysregulated Type I Interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. *Cell Host Microbe.* 2016;19(2):181–193.
6. Lau SKP, Lau CCY, Chan K-H, *et al.* Delayed induction of proinflammatory cytokines and suppression of innate antiviral response by the novel Middle East respiratory syndrome coronavirus: implications for pathogenesis and treatment. *J Gen Virol.* 2013; 94: 2679–2690.
7. Cheung CY, Poon LLM, Ng IHY, *et al.* Cytokine responses in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected macrophages in vitro: possible relevance to pathogenesis. *J Virol.* 2005; 79(12):7819–7826.
8. Herold S, Steinmueller M, von Wulffen W, *et al.* Lung epithelial apoptosis in influenza virus pneumonia: the role of macrophage-expressed TNF-related apoptosis-inducing ligand. *J Exper Med.* 2008; 205(13): 3065–3077.
9. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the ‘Cytokine Storm’ in COVID-19. *J Infect.* 2020; 80(6): 607-613.
10. CDC, Centers for Disease Control and Prevention, julho 2020. Acesso em: 24 de julho 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/us-cases-deaths.html>.
11. IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tâbuas Completas de Mortalidade - 2004. Acesso em: 27 jul. 2020. <https://covid19.ibge.gov.br/>
12. Associação dos Registradores de Pessoas Naturais (ARPEN BRASIL). Registro Civil: Portal da transparência. 2020. Acesso em: 27 julho 2020. <https://transparencia.registrocivil.org.br/registros>
13. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo de manejo clínico para o novo-coronavírus (2019-nCoV). <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/fevereiro/11/protocolo-manejo-coronavirus.pdf>.

14. Bernheim A, Mei X, Huang M, *et al.* Chest CT findings in coronavirus disease-19 (COVID-19): relationship to duration of infection. *Radiology.* 2020; 295: 691–685.
15. Guan W, Ni Z, Hu Y, *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382:1708-1720.
16. The Lancet Haematology. COVID-19 coagulopathy: an evolving story. *Lancet Haematol.* 2020; 7(6):e425.
17. Zorzetto R. Os danos do coronavírus. Revista Pesquisa FAPESP. 1 de abril de 2020; acesso em 1 de abril de 2020. Disponível em: <https://revistapesquisa.fapesp.br/2020/04/01/os-danos-do-coronavirus>.
18. Becker RC. COVID-19 update: COVID-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis.* 2020; 50(1): 54-67.
19. Iba T, Levy JH, Connors JM, *et al.* The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care.* 2020; 24(1): 360.
20. Goshua G, Pine AB, Meizlish ML, *et al.* Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol.* 2020; 7(8): e575-e582.
21. Iba T, Levy JH. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis. *J Thromb Haemost.* 2018; 16(2): 231-241.
22. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, *et al.* Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res.* 2020; 220: 1-13.
23. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, *et al.* Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004; 203(2): 631-637.
24. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, *et al.* Pulmonary Vascular Endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 383(2):120-128.
25. Cui S, Chen S, Li X, *et al.* Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(6): 1421-1424.
26. Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, *et al.* Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. *Br J Haematol.* 2020; 189(5): 846-847.
27. Smyk W, Janik MK, Portincasa P, *et al.* COVID-19: focus on the lungs but do not forget the gastrointestinal tract. *Eur J Clin Invest.* 2020; 50: e13276.
28. Luo S, Zhang X, Xu H. Don't overlook digestive symptoms in patients with 2019 novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020; 18(7): 1636-1637.



29. Patel KP, Patel PA, Vunnam RR, *et al.* Gastrointestinal, hepatobiliary, and pancreatic manifestations of COVID-19. *J Clin Virology*. 2020; 128: 104386.
30. Tian Y, Rong L, Nian W, *et al.* Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020; 51(9): 843-851.
31. Wang D, Hu B, Hu C, *et al.* Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323 (11): 1061-1069.
32. Easom N, Moss P, Barlow G, *et al.* Sixty-eight consecutive patients assessed for COVID-19 infection; experience from a UK regional infectious disease unit. *Influenza Other Respi Viruses*. 2020; 14: 374–37.
33. Nobel YR, Phipps M, Zucker J, *et al.* Gastrointestinal symptoms and COVID-19: case-control study from the United States. *Gastroenterology*. 2020; 159: 373–375.
34. Wong SH, Lui RN, Sung JJ. Covid-19 and the digestive system. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020; 35: 744 –748.
35. Liang W, Feng Z, Rao S, *et al.* Diarrhoea may be underestimated: a missing link in 2019 novel coronavirus. *Gut*. 2020; 69(6): 1141-1143.
36. Xiao F, Tang M, Zheng X, *et al.* Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020; 158(6): 1831-1833.
37. Ong J, Young BE, Ong S. COVID-19 in gastroenterology: a clinical perspective. *Gut*. 2020; 69: 1144 – 1145.
38. Wilson MP, Katlariwala P, Low G. Potential implications of novel coronavirus disease (COVID-19) related gastrointestinal symptoms for abdominal imaging. *Radiography (Lond)*. 2020;26(3):274.
39. Leung WK, To K-F, Chan PKS, *et al.* Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. *Gastroenterology*. 2003; 125: 1011–1017.
40. Lee I-C, Huo T-I, Huang Y-H. Gastrointestinal and liver manifestations in patients with COVID-19. *J Chin Med Assoc*. 2020.
41. Wu Y, Guo C, Tang L, *et al.* Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020; 5: 434-435.
42. Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, *et al.* Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018; 15(1): 47-62.
43. Huang KJ, Su IJ, Theron M, *et al.* An interferon-gamma-related cytokine storm in SARS patients. *J Med Virol*. 2005; 75: 185–194.
44. Chu KH, Tsang WK, Tang CS, *et al.* Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome. *Kidney Int*. 2005; 67: 698–705.

45. Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, *et al.* Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2012; 76: 16-32.
46. Panitchote A, Mehkri O, Hastings A, *et al.* Factors associated with acute kidney injury in acute respiratory distress syndrome. *Ann. Intensive Care.* 2019; 9:74.
47. Klein DJ, Foster D, Walker PM, *et al.* Polymyxin B hemoperfusion in endotoxemic septic shock patients without extreme endotoxemia: a post hoc analysis of the EUPHRATES trial. *Intensive Care Med.* 2018; 44(12): 2205 - 2212.
48. Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Nephrol.* 2020; 16(6): 308 – 310.
49. Palasca O, Santos A, Stolte C, *et al.* Tissues 2.0: an integrative web resource on mammalian tissue expression. *Database*, 2018: 2018, bay003.
50. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, *et al.* Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host–virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem. Neurosci.* 2020; 11(7): 995–998.
51. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020; 92(6): 552-555.
52. Estébanez A, Pérez-Santiago L, Silva E, *et al.* Cutaneous manifestations in COVID-19: a new contribution. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34: e241–e290.
53. Yang H, Wang C, Poon LC. Novel coronavirus infection and pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020; 55: 435-437.

*Data de aceite: 01/09/2020*

**Adriane Borges Cabral**

**Allana Bandeira Carrilho**

**Juliane Cabral Silva**

**Thiago José Matos Rocha**

**Danielle Custódio Leal**

**Luiz Arthur Calheiros Leite**

### 1 | INTRODUÇÃO

Detectado pela primeira vez na cidade de Wuhan, província de Hubei na China em dezembro de 2019, a nova doença do Coronavírus 2019 (Covid-19) é uma síndrome clínica causada pelo agente etiológico Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-Cov-2), que foi descoberta após o surgimento de quatro casos de febre e pneumonia inexplicáveis, através do isolamento genético do vírus<sup>1,2</sup>.

O SARS-Cov-2 é um vírus de RNA, membro da família Coronaviridae da ordem Nidovirales, que causa um amplo espectro de manifestações clínicas, geralmente resulta em febre, tosse e dispneia. Os pacientes com comorbidades apresentam maior risco de evolução para as formas graves, desenvolvendo pneumonia intersticial e insuficiência respiratória aguda, choque séptico, coagulação intravascular disseminada (CIVD), disfunção

hepática e renal, sendo altamente letal neste estágio da doença<sup>3,4</sup>.

Após infecção, as partículas virais entram nos pneumócitos via receptores da enzima de conversão da angiotensina II (ACE2), sendo reconhecidas pelos macrófagos alveolares e células dendríticas, e induzem uma resposta imune celular mediada por células T CD4, ativando plasmócitos que geram uma disfunção imune e uma tempestade de citocinas, que leva ao dano tecidual<sup>2,3,5</sup>.

O período de incubação da Covid-19 ocorre no intervalo de 2 a 14 dias<sup>6</sup>. Em pacientes imunossuprimidos, o aparecimento dos sintomas pode passar desse intervalo, chegando até a 20 dias o período de incubação. Nestes pacientes, as manifestações clínicas podem ser atípicas e sem sintomas respiratórios<sup>7</sup>. A gravidade da doença varia de assintomático, leve, moderado, grave e crítico. Em casos graves, os pacientes podem desenvolver a Síndrome Aguda Respiratória Grave (SARS), a partir de 8 a 12 dias após o aparecimento dos sintomas<sup>8</sup>.

O diagnóstico laboratorial da Covid-19 é baseado principalmente na detecção de anticorpos IgM e IgG contra o Coronavírus 2019 através de teste rápido; e a confirmação da infecção é realizada por meio das técnicas de RT-PCR e sequenciamento parcial ou total do genoma viral<sup>9-11</sup>.

Em virtude da possibilidade de evolução para as formas graves da doença, é crucial o

diagnóstico laboratorial precoce dos pacientes infectados e com isto, o início da intervenção medicamentosa em tempo hábil para promover a recuperação destes pacientes.

## 2 | DESENVOLVIMENTO

### 2.1 Achados Laboratoriais Predominantes na Covid-19

Para a realização do diagnóstico, além da avaliação das manifestações clínicas observadas na abordagem do exame físico e na anamnese do paciente suspeito, exames devem ser realizados a fim de descartar outras doenças respiratórias ou virais. Nos exames laboratoriais, nota-se no hemograma uma leucocitose e neutrofilia associada ao processo inflamatório ou coinfeções bacterianas, linfopenia por defeito na resposta imune e infecção do vírus com possível destruição de linfócitos T, trombocitopenia por coagulopatia de consumo associado a elevados níveis de dímero D<sup>12</sup>.

Com a progressão da doença há elevação gradual dos níveis de lactato desidrogenase (LDH), proteína C reativa e ferritina devido a tempestade de citocinas, aumento das transaminases com diminuição da albumina por dano hepático. Nota-se também elevação nos níveis séricos da creatinofosfoquinase (CK), CKMB e troponina, resultantes de lesões no músculo cardíaco. Outro exame que pode ser modificado em pacientes com Covid-19 é a velocidade de eritrosedimentação (VHS), se constituindo como um exame inespecífico, visto que se altera em processos inflamatórios. Contudo, a triagem diagnóstica inicial de Covid-19 vem sendo feita com o hemograma e PCR<sup>13-15</sup>.

Uma das principais complicações vistas em pacientes com Covid-19 grave é a insuficiência renal com elevação dos níveis de creatinina e ureia, além de instalação de uma anemia associada a diminuição da produção de eritropoietina pelos rins. Estes marcadores também podem sofrer alterações significativas com a evolução para sepse viral e falência de múltiplos órgãos. Nos casos que evoluem para sepse, há elevação do Dímero D e prolongado tempo de protrombina por formação de microtrombos. Anormalidades morfológicas foram visualizadas em pacientes com Covid-19, como promielócitos e mielócitos displásicos, “pseudo-pelger-like” por defeito da mielopoese, e presença de linfócitos reativos circulantes<sup>12,16-18</sup>.

A frequência das anormalidades laboratoriais foram linfopenia (35-75% dos casos), aumento dos valores de PCR (75-93% dos casos), LDH (27-92% dos casos), VHS (até 85% dos casos) e Dímero D (36-43% dos casos), bem como baixas concentrações de albumina sérica (50-98% dos casos) e hemoglobina (41-50%). Muitas anormalidades laboratoriais foram preditivas de resultados adversos e pior prognóstico. Foi constatado que os níveis de PCR e Dímero-D elevam-se com

a progressão da doença para forma mais grave, e quando se comparou os níveis de Dímero-D entre os pacientes graves que sobreviveram com os que foram a óbito por Covid-19, verificou-se que os pacientes que morreram tinham níveis de Dímero-D 3 vezes mais alto que os pacientes graves que sobreviveram. Além disso, os níveis de Dímero-D anormais tem sido um marcador para início da terapia anticoagulante com heparina de baixo peso molecular. Portanto, a determinação do Dímero-D pode estar associada à evolução clínica para casos graves que cursam com complicações trombóticas e com coagulopatia disseminada comuns em pacientes com formas graves de Covid-19<sup>14,15</sup>.

Parâmetro	Significado clínico
↑ Leucócitos e neutrófilos	Hiperinflamação/ coinfeção bacteriana
↓ Linfócitos	Dano imunológico e efeito citopático
↓ Plaquetas	Consumo de plaquetas
↑ Troponina	Comprometimento cardíaco/falência dos órgãos
↑ Dímero D	Coagulopatias de consumo
↑ Alanina aminotransferase (AST) e Aspartato aminotransferase (ALT)	Comprometimento hepático/ falência dos órgãos
↓ Albumina ↑ Ferritina	Hiperinflamação/ falência dos órgãos
↑ Proteína C Reativa (PCR)	Hiperinflamação e tempestade de citocinas
↑ Interleucina 1, 6 e 18	Hiperinflamação e tempestade de citocinas

Quadro 1 - Achados laboratoriais predominantes na Covid-19

Outro exame que exhibe sinais indicativos de infecção por Covid-19 é a tomografia computadorizada (TC) do tórax, que em cortes axiais demonstra opacidades em vidro fosco multifocais bilaterais, em mais de dois lobos pulmonares e com predominância nos inferiores, que intensificam de acordo com o aumento do grau da doença. Contudo, a TC não deve ser realizada para diagnóstico, mas sim para acompanhamento dos estágios da doença<sup>14,19</sup>. Exames invasivos, como a broncoscopia ou biópsia pulmonar, devem ser utilizados em última escolha e após discussão acerca da sua necessidade, devido as medidas de controle da infecção viral de alta disseminação<sup>14</sup>.

## 2.2 Achados Laboratoriais Confirmatórios Para Covid-19

Para confirmação da doença devem ser realizados testes rápidos com amostras de sangue ou soro por método imunocromatográfico, que detectam anticorpos IgM positivo e IgG negativo, indicando uma resposta imune recente da infecção de 7 dias ou menos do início dos sintomas, com benefícios por sua

praticidade e rapidez em detectar o resultado em poucos minutos. Os testes rápidos imunocromatográficos tem claras limitações, pois possuem sensibilidade média de 65%, levando a falsos negativos ou mesmo falta de reatividade para o anticorpo anti-IgG, gerando uma grande dificuldade de se estabelecer que teve contato com o vírus e quais pacientes estão imunes<sup>20</sup>.

Neste contexto, os testes sorológicos e por quimioluminescência apresentam maior sensibilidade, 90 a 96%, e especificidade entre 95 a 98%. Os anticorpos IgM e IgA tem se mostrado úteis para detecção da doença na fase aguda, e o anticorpo IgG quando presente indica imunização contra o SARS-Cov-2. O anticorpo IgA reagente tem se mostrado útil também para detecção do vírus no início da infecção, pois está presente em mucosas, como nasofaringe e orofaringe, portas de entrada do vírus no corpo humano. Com o aumento da sensibilidade dos testes sorológicos, é possível detectar IgM e IgA nas fases sintomáticas iniciais da doença e soroconversão entre 7 a 20 dias<sup>5</sup>. Já o anticorpo IgG eleva-se a partir do 15º dia de infecção. Contudo, os falsos negativos continuam ocorrendo nos testes imunológicos que ainda não possuem confiabilidade de 100% e necessitam de melhor validação e sensibilidade.

A confirmação da infecção deve ser realizada através de biologia molecular com RT-PCR e sequenciamento parcial ou total do genoma viral, através da coleta de material com swab na nasofaringe, para detecção do vírus e da carga viral<sup>13</sup>.

A sequência genômica do SARS-CoV-2 foi liberada imediatamente nos bancos de dados públicos após o início do surto em Wuhan (China) (Wuhan-Hu-1, número de acesso ao GenBank MN908947)<sup>21</sup>. Esta sequência foi usada para desenhar primers e sondas específicas, fazendo da RT-PCR um método sensível e específico para SARS-CoV-2.

Alguns países têm compartilhado suas sequências específicas de primers e seus protocolos nos bancos de dados públicos, obtendo a aprovação de comercialização pela Organização Mundial de Saúde (OMS) de kits de diagnóstico. Entretanto, estes diferentes kits podem apresentar diferentes desempenhos conforme a região genômica alvo (helicase, espiga, nucleocapsídeo) e com isto, apresentar reações cruzadas com outros SARS-COV e outros vírus relacionados a SARS<sup>22-24</sup>.

### **2.3 Marcadores Laboratoriais de Gravidade da Doença**

A resposta imunológica ao SARS-CoV-2 apresenta particularidades e este entendimento é crucial para compreensão da evolução da doença. Conforme bem estabelecido na literatura, infecções virais induzem principalmente a produção de Interferons do tipo I/III, mas também TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 e IL-18, que juntos potencializam o sistema imunológico<sup>25</sup>.

Em relação a Covid-19, o que tem se percebido na literatura é que a

exacerbação da resposta imune é potencialmente patológica. A hiperinflamação da tempestade de citocinas pode facilitar a replicação viral, e também danifica a barreira microvascular dos alvéolos pulmonares, causando edema e lesionando o parênquima pulmonar, e isso se manifesta com o agravamento inesperado dos sintomas, como a dispneia, notado na mudança do estado moderado ao grave, conseqüentemente o aumento das citocinas torna-se um marcador da gravidade da doença<sup>5,26</sup>.

A Covid-19 induz uma resposta pró-inflamatória com liberação exacerbada de citocinas, como a IL-6 que desempenha um papel central, por ser mediadora da inflamação pulmonar e febre. Além disso, a IL-6 é um forte indutor da proteína C reativa, também observada nos exames laboratoriais dos infectados por SARS-CoV-2<sup>5,27</sup>.

Em um estudo realizado com 171 pacientes, observou-se que os níveis de IL-6 aumentavam com agravamento da doença, e eram maiores nos pacientes que evoluíram a óbito. Portanto, os níveis elevados dessa interleucina são responsáveis por complicações letais de Covid-19, visto que estão correlacionados com a morte, sendo um fator de risco para a mortalidade. A tempestade de citocinas e o status de inflamação pode resultar nas pneumopatias, que evoluem para SARS, quadro séptico e falência múltipla dos órgãos<sup>28</sup>.

A IL-6, bem como outras citocinas produzidas em altos níveis na resposta a infecção viral em pacientes graves, torna-se um marcador prognóstico da gravidade das complicações pulmonares por Covid-19, visto que desregula as respostas inflamatórias<sup>29</sup>. Diversos estudos, em que avaliou o uso de bloqueadores de IL-6 em Covid-19, afirmam que esse tratamento com imunossupressor é eficaz, e traz benefícios aos pacientes graves e que estão em assistência na unidade de terapia intensiva (UTI), uma vez que os achados laboratoriais normalizam e as lesões pulmonares observadas em TC regridem de maneira significativa, melhorando a função respiratória e reduzindo a oxigenoterapia<sup>5</sup>.

Todos os pacientes com Covid-19 em estado grave devem ser rastreados quanto à hiperinflamação através de exames laboratoriais, para identificar quem poderia apresentar melhora com a imunossupressão. O uso de glicocorticoides no tratamento da tempestade de citocinas pode atrasar a eliminação do vírus e causar complicações, portanto novas terapias devem ser utilizadas. As opções terapêuticas incluem esteroides, imunoglobulina intravenosa, bloqueio seletivo de citocinas e inibição de Janus kinase 2 (JAK-2)<sup>27</sup>.

Entretanto, vale ressaltar que a imunossupressão prejudica a indução da resposta antiviral e pode estimular o desenvolvimento de infecções bacterianas secundárias e complicar ainda mais o prognóstico da doença. Portanto, imunossupressores devem estar associados a terapia antiviral eficaz, para evitar

uma infecção não controlada e agravar a doença. Os possíveis benefícios devem ser avaliados cuidadosamente contra o potencial de comprometimento da imunidade antimicrobiana<sup>30,31</sup>.

### 3 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Covid-19 é uma doença infecciosa induzida por um vírus que causa um desequilíbrio do sistema imunológico e uma tempestade de citocinas inflamatórias. Os exames complementares e tomografia computadorizada formam uma combinação primordial para a suspeita diagnóstica e monitoramento da doença. Os testes imunológicos ainda requerem maior validação para aumento da sensibilidade e o diagnóstico confirmatório deve ser realizado sempre que possível por biologia molecular.

### LISTA DE ABREVIATURAS

ACE2	Enzima de conversão da angiotensina II
ALT	Aspartato aminotransferase
AST	Alanina aminotransferase
CIVD	Coagulação intravascular disseminada
CK	Creatinofosfoquinase
CKMB	Creatinofosfoquinase MB
COVID-19	Doença do Coronavírus 2019
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IL-1	Interleucina-1
IL-18	Interleucina-18
IL-6	Interleucina-6
JAK-2	Janus kinase 2
LDH	Lactato desidrogenase
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Proteína C reativa
RT-PCR	Reação da polimerase em cadeia em tempo real
SARS	Síndrome Aguda Respiratória Grave
SARS-Cov-2	Síndrome Respiratória Aguda Grave 2
TC	Tomografia computadorizada



TNF- $\alpha$	Fatores de necrose tumoral alfa
UTI	Unidade de terapia intensiva
VHS	Eritrosedimentação

## REFERÊNCIAS

1. Xu Y *et al.* Clinical management of lung cancer patients during the outbreak of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19). *Chinese Journal of Lung Cancer*. 2020; 23 (3): 136-41.
2. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020; 38: 1-9.
3. Memish ZA *et al.* Middle East respiratory syndrome. *The Lancet*. 2020; 395:1063-77.
4. Raoult D, Zumla A, Locatelli F, Ippolito G, Kroemer G. Coronavirus infections: Epidemiological, clinical and immunological features and hypotheses. *Cell Stress*. 2020; 4 (4): 66.
5. Lin L *et al.* Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microb Infect*. 2020; 9 (1): 727-32.
6. Sahu KK, Mishra AK, Lal A. COVID-2019: update on epidemiology, disease spread and management. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2020; 90 (1): 197-205.
7. Romanelli A, Mascolo S. Immunosuppression drug-related and clinical manifestation of Coronavirus disease 2019: a therapeutical hypothesis. *Am J Transplant*. 2020.
8. Tenda ED, Asaf MM. Diagnosing COVID-19: Did We Miss Anything?. *Acta Med Indones*. 2020; 52 (1): 1-4.
9. Yi Y *et al.* COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *Int J Biol Sci*. 2020; 16 (10): 1753-66.
10. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J. Autoimmun*. 2020; 109: 102433.
11. Sun K, Chen J, Viboud C. Early epidemiological analysis of the coronavirus disease 2019 outbreak based on crowdsourced data: a population-level observational study. *The Lancet Digital Health*. 2020; 2 (4): 201-208.
12. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020.
13. Jin Y *et al.* Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses*. 2020; 12 (4): 372.
14. Siordia JAJ. Epidemiology and Clinical Features of COVID-19: A Review of Current Literature. *J Clin Virol*. 2020; 127: 104357.

15. Vetter P *et al.* Características clínicas do COVID-19. *BMJ.* 2020; 369: 1470.
16. Frater JL *et al.* COVID-19 and the clinical hematology laboratory. *Int J Lab Hematol.* 2020.
17. Zini G *et al.* Morphological anomalies of circulating blood cells in COVID-19. *Am J Hematol.* 2020.
18. Ye Q, Wang B, Mao J. Cytokine Storm in COVID-19 and Treatment. *Journal of Infection.* 2020.
19. Lima CMAO. Informações sobre o novo coronavírus (COVID-19). *Radiol Bras.* 2020; 53 (2): v-vi.
20. WHO. Situation report – 102. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). 01 May 2020.
21. Zhu N *et al.* A Novel Coronavirus from patients with pneumonia in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382: 727-733.
22. Chan JF *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. *J Clin Microbiol.* 2020; 58 (5): e00310-20.
23. Ortiz-Prado E *et al.* Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2020; 98 (1): 115094.
24. WHO Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance: Laboratory testing for 2019-nCoV in humans. 01 June 2020.
25. Channappanavar R *et al.* IFN-I response timing relative to virus replication determines MERS coronavirus infection outcomes. *J. Clin. Invest.* 2019; 130: 3625-3639.
26. Sarzi-Puttini P *et al.* COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clin Exp Rheumatol.* 2020; 38 (2): 337-342.
27. Mehta P *et al.* COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet.* 2020; 395 (10229): 1033-1034.
28. Li X *et al.* Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J. Pharm. Anal.* 2020; 10 (2): 102-108.
29. Russell B *et al.* Associations between immune-suppressive and stimulating drugs and novel COVID-19: a systematic review of current evidence. *Ecancermedicalsecience.* 2020;14:1022.
30. Ritchie AI, Singanayagam A. Immunosuppression for hyperinflammation in COVID-19: a double-edged sword? *The Lancet.* 2020; 395 (10230): 1111.
31. Fishman JA, Grossi PA. Novel Coronavirus-19 (COVID-19) in the Immunocompromised Transplant Recipient: #Flatteningthecurve. *Am J Transplant.* 2020.

# CAPÍTULO 7

## SINAIS E SINTOMAS AUDITIVOS E OTONEUROLÓGICOS NOS CASOS DE COVID-19

Data de aceite: 01/09/2020

**Elizângela Dias Camboim**

**Ilka do Amaral Soares**

**Lauralice Raposo Marques**

**Liliane Correia Toscano de Brito Dizeu**

**Luciana Castelo Branco Camurça Fernandes**

### 1 | INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019 surgiu, inesperadamente, em Wuhan, na província de Hubei, na China, uma infecção causada por um novo Coronavírus (2019-nCoV), que rapidamente se espalhou por todo país<sup>1</sup>. A infecção alastrou-se pelo mundo devido a sua transmissão altamente contagiosa de humano para humano. Em janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou o novo surto de Coronavírus como uma emergência de saúde global e renomeou o novo Coronavírus como Doença de Coronavírus 2019 (Covid-19). Em março de 2020, a OMS declarou a Covid-19 uma doença pandêmica<sup>2,3</sup>.

O Coronavírus (CoVs) é um grande grupo de vírus conhecido por ser responsável pelo amplo espectro de doenças em várias espécies. Os CoVs que afetam a população humana são chamados de Coronavírus humanos (HCoVs). Eles causam múltiplas doenças respiratórias, como resfriado comum, pneumonia, bronquite,

síndrome respiratória aguda grave e síndrome respiratória do Oriente Médio<sup>4</sup>.

Os sintomas comuns da Covid-19 são febre, tosse seca, dor de garganta, cefaleia, mialgia, artralgia, produção de escarro, diarreia, dispneia e fadiga. Estes sintomas são semelhantes aos do rinovírus, vírus influenza, vírus parainfluenza, vírus sincicial respiratório, adenovírus e enterovírus, o que muitas vezes dificulta o diagnóstico. Em casos mais graves, o novo Coronavírus pode causar pneumonia e levar à síndrome do desconforto respiratório agudo grave (SDRA) e até a morte. Porém, são frequentes os casos paucisintomáticos e assintomáticos. Também são registrados sintomas relacionados à otorrinolaringologia, como faringodinia, congestão nasal, rinorreia, anosmia, e ageusia<sup>3,5</sup>.

As infecções virais com o comprometimento das vias aéreas superiores podem afetar a orelha média, causando a perda auditiva condutiva e gerando sintomas otológicos como otalgia, zumbido, hipoacusia e otorréia. A recuperação da audição após essas infecções pode ocorrer espontaneamente<sup>6,7,8</sup>.

Mecanismos envolvidos na indução de perda auditiva por diferentes vírus variam muito. Danos diretos às estruturas da orelha interna, incluindo células ciliadas, órgão de Corti e nervo vestibulococlear, podem ocorrer, gerando a perda auditiva sensorioneural. Embora várias infecções virais possam levar à

perda auditiva, ainda não é comprovado o efeito deletério da Covid-19 no sistema auditivo. Entretanto, estudos relatam o surgimento da perda auditiva ou a piora da audição após a contaminação pelo vírus. O zumbido e a vertigem também são sintomas frequentemente relatados<sup>3,8,9,10,11,12,13</sup>. Estudo demonstrou que, em pessoas assintomáticas, a piora do limiar auditivo é menor que quando comparado com pessoas cujos sintomas da Covid-19 foram evidentes, inferindo os efeitos deletérios no sistema auditivo<sup>13</sup>.

Sintomas inespecíficos como a perda auditiva súbita e a paralisia facial também foram descritos, sugerindo o envolvimento neurológico da Covid-19<sup>5</sup>. Como o Coronavírus pode causar neuropatia periférica, incluindo neuropatia sensorial, pode-se supor que a Covid-19 tenha o potencial de causar distúrbio do espectro da neuropatia auditiva<sup>2</sup>, um distúrbio auditivo em que as células ciliadas externas da cóclea estão funcionando, mas a transmissão ao longo da via neural é prejudicada<sup>14</sup>.

Além disso, há ainda a preocupação com a população surda, que além do isolamento social decorrente da pandemia, teve o prejuízo causado pela obrigatoriedade do uso de máscaras, que apesar de necessárias na proteção contra a Covid-19, reduzem a transmissão acústica do som de fala e impedem a leitura orofacial.

Dessa forma, é fundamental que os profissionais da área da Audiologia conheçam os dados que apontam, preliminarmente, as possíveis alterações auditivas e otoneurológicas que pacientes infectados com o Coronavírus apresentam.

Na próxima seção serão apresentados os achados auditivos relatados por pesquisas realizadas com pacientes com Covid-19.

## **2 | AUDIÇÃO E COVID-19**

Como a Covid-19 é uma doença descoberta muito recentemente, a comunidade científica ainda está conhecendo o comportamento do vírus, o que torna as informações ainda limitadas, sendo um desafio na clínica para todas as áreas da saúde.

Foi observado uma aparente preferência do Coronavírus pela mucosa das vias aéreas superiores, que também está presente no meio da mucosa da orelha<sup>16</sup>, dado que aponta para a importância de conhecer os sinais e sintomas otorrinolaringológicos e auditivos, os quais serão descritos nos itens a seguir.

### **2.1 Sintomas Otorrinolaringológicos**

Considerando o intenso envolvimento do nariz e rinofaringe, os quais podem potencialmente levar a contaminação da orelha média através da tuba auditiva, além de evidência prévia de outros tipos de Coronavírus presentes na orelha média durante infecções das vias aéreas superiores, é plausível pensar na possibilidade

de contaminação dessas estruturas por Covid-19<sup>16</sup>.

De modo geral, os sintomas otorrinolaringológicos mais comuns do novo Coronavírus são: tosse, dispnéia, dor de garganta, rinorreia, congestão nasal, congestão da garganta, edema das amígdalas, aumento da linfa cervical nódulos. Recentemente, foi relatado que a Covid-19 levou à hiposmia/anosmia e distúrbios do paladar<sup>17</sup>.

A presença de distúrbios olfativos e do paladar, como anosmia, hiposmia, ageusia, e disgeusia em muitos indivíduos sugere o envolvimento dos nervos cranianos e sistema nervoso central (SNC) envolvendo o troco cerebral<sup>18-20</sup>. Sendo assim, é possível que o Coronavírus invada inicialmente os terminais dos nervos periféricos e progrida em direção ao SNC. Uma explicação adicional para os sinais e sintomas neurológicos relacionado à Covid-19 pode ser a ocorrência de uma resposta inflamatória<sup>21</sup>.

Infecções virais podem causar perda auditiva<sup>22</sup> e, por se tratar de sintomas acometendo as vias aéreas, é possível associar os sintomas envolvendo questões relacionadas à audição e/ou equilíbrio.

## **2.2 Sinais e Sintomas Auditivos**

O efeito da Covid-19 é uma questão interessante na audiologia, apesar de ainda não haver muitos estudos sobre a relação da Covid-19 com problemas auditivos. De fato, complicações auditivas por Coronavírus são pouco mencionadas na literatura, no entanto, alguns estudos começaram a sinalizar que é possível se pensar em problemas auditivos relacionados à Covid-19 devido às características infecciosas da doença nos pacientes. Diante dessa afirmação, faz-se necessário entender como essas alterações auditivas vêm se apresentando associadas à Covid-19.

### *2.2.1 Covid-19 e perda auditiva*

Algumas infecções virais podem danificar diretamente as estruturas da orelha interna, outras podem induzir respostas inflamatórias que, então, causam esse dano e outros ainda podem aumentar a suscetibilidade ou infecção bacteriana ou fúngica, levando à perda auditiva. Normalmente, a perda auditiva induzida por vírus é sensório neural, embora perdas auditivas condutivas e mistas possam ser vistas após infecção por certos vírus<sup>23-25</sup>.

#### *2.2.1.1 Perda auditiva sensório neural*

As infecções virais podem envolver nervos cranianos, levando a perda auditiva sensório neural súbita, paralisia facial periférica ou distúrbios do olfato e do paladar<sup>26,27</sup>. Três mecanismos foram implicados na ocorrência de perda auditiva

sensorineural súbita associada a infecções virais: neurite causada por vírus envolvendo os nervos cocleares; cocleíte devido a envolvimento da cóclea e dos tecidos perilinfáticos, e resposta ao estresse resultante da reação cruzada da orelha interna para infecções virais<sup>28,29</sup>.

Estudo relatou sintoma de perda auditiva sensorineural unilateral em 20% dos pacientes avaliados sem fatores de risco prévios para perda de audição. Esse resultado é importante, pois mostra que pacientes infectados também podem apresentar clinicamente sintomas diferentes dos anteriormente identificados<sup>5</sup>.

Outra pesquisa relatou o caso de um paciente de 52 anos que testou positivo para a Covid-19 e dias depois foi encaminhado para a clínica otorrinolaringológica devido à queixa de perda auditiva à esquerda, a qual foi precedida pelo agravamento gradual do zumbido. Na avaliação auditiva, apresentou teste de Weber com lateralização para o lado direito e audiometria normal à direita, além de perda auditiva sensorineural à esquerda e imitanciometria do tipo “A” bilateral. Após uma semana da realização do teste, foi observada a melhora dos limiares auditivos<sup>30</sup>.

Na literatura, não há muitos relatos sobre o problema de mudança da perda auditiva em casos de idosos. Sabe-se que entrada do Coronavírus no corpo humano ocorre pelas vias aéreas e entra na célula penetrando na enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) nos pulmões. À medida que o pH citosólico diminui, a ligação do vírus à ACE2 fica mais fácil. Como o pH citosólico diminui com a idade, o vírus causa infecção mais fácil e grave em idosos. O vírus também pode anexar-se à hemoglobina e penetrar no eritrócito, sendo transportado com eritrócitos ou endotélio vascular, possivelmente infectando todos os tecidos com ACE2 em sua estrutura. Há muitos da ACE2 no cérebro e medula oblonga e o centro auditivo é no lobo temporal do cérebro<sup>32,33</sup>.

A super expressão do ACE2 no cérebro tem um efeito positivo como antioxidante e anti-inflamatório, o qual é regulador da pressão arterial. No entanto, se o pH citosólico é baixo, um aumento na ACE2 causa um aumento em carga viral.<sup>32</sup> Assim, a infecção por Covid-19 pode progredir mais severamente. O vírus faz com que o excesso de citocina seja liberado quando ocupa o centro auditivo ou seus arredores. Assim, pode causar permanente dano auditivo aumentando o dano oxidativo. Quando o vírus infecta eritrócitos, causa sua desoxigenação. Se houve um excesso de ativação do vírus no centro auditivo do cérebro, isso pode fazer com que o centro auditivo permanecesse hipóxico e danificado. Considerando a idade do paciente, isso pode gerar trombozes<sup>32,34</sup>.

A Covid-19 pode infectar veias que alimentam o centro auditivo. Ela pode criar um novo coágulo nesses vasos ou deslocá-lo para um coágulo preexistente. Esse coágulo pode bloquear os vasos que alimentam o centro auditivo, causando danos isquêmicos. Devido à estrutura vascular comprometida e suscetibilidade,

a trombose em pacientes idosos pode causar problemas auditivos devido aos mecanismos mencionados acima<sup>32</sup>.

Sobre as características neurais, estudos sobre o Coronavírus mostraram que as sequelas têm características neurotróficas e neuro-invasivas<sup>35</sup>.

### *2.2.1.2 Perda Auditiva Condutiva*

Publicações anteriores já demonstraram presença de outros tipos de Coronavírus na orelha média em casos de infecção aguda. Atualmente, não se sabe se a mucosa da orelha média e as células mastóideas são afetadas pela Covid-19. Contudo, como referido anteriormente, pelo fato de haver um envolvimento entre nariz, rinofaringe e orelha média, considera-se a possibilidade da contaminação dessas estruturas por Covid-19<sup>16</sup>.

Estudo relatou o caso de uma paciente de 35 anos que testou positivo para a Covid-19, porém não apresentou sintomas evidentes. Queixava-se de otalgia e zumbidos. Ao exame clínico, apresentou envolvimento pulmonar, com ronco na região do tórax identificado por meio do raio X, hiperemia e abaulamento da membrana timpânica, perda auditiva condutiva na orelha direita (OD) e timpanograma do tipo B, também na OD. Por se tratar de um relato de caso, não é possível caracterizar como sintoma da doença<sup>8</sup>. Contudo, o audiologista deve ficar atento para pacientes que apresentem características semelhantes durante a Pandemia, pois outros casos podem não ter sido associados à Covid-19 por serem assintomáticos.

### *2.2.2 Tonturas e zumbidos na Covid-19*

Não se sabe se o Coronavírus pode invadir as vias neurais envolvidas no equilíbrio e na audição, entretanto, as observações iniciais implicam tal possibilidade. Recentemente, estudo realizou o teste de Proteína C Reativa (PCR) para confirmar a Covid-19 em vários pacientes jovens (22 a 40 anos) com perda auditiva de início agudo e/ou vertigem, sem histórico de ototoxicidade ou queixa auditiva anterior à doença. A audiometria tonal revelou perda auditiva sensorioneural unilateral nestes pacientes. Os autores relataram a possibilidade de esses sintomas otológicos serem diretamente relacionados à Covid-19<sup>9</sup>.

Outro estudo apresentou um levantamento sobre as queixas de zumbido durante a quarentena no *lockdown* pela Covid-19. Os autores encontraram zumbido moderado em 62,5% e grave em 18,75% dos casos, catastrófico em 12,5% e leve em 6,25% dos indivíduos. Observaram ainda um aumento do grau de zumbido em um nível, em 12 de 16 pacientes (75%), passando de leve para moderada em nove pacientes e de moderada a grave em três pacientes. Com isso, uma reorganização cortical secundária à privação sensorial foi proposta como uma das causas mais

frequentes de zumbido<sup>36</sup>. Os pesquisadores acreditam que seja possível que, durante o confinamento, a ausência de mascaramento de sons da vida cotidiana pode ter ampliado a percepção do zumbido. Além disso, propensão a se preocupar e ao estresse durante a pandemia pode ser incluído como outros fatores de risco potenciais para piora do zumbido<sup>37</sup>.

### 3 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Infecções virais podem afetar diretamente as estruturas da orelha interna, como também podem gerar um processo inflamatório na orelha média, causando, como consequência, a perda auditiva. Com isso, o dano no sistema auditivo secundário a infecções virais, além de atingir o sistema auditivo periférico, pode alterar o funcionamento do sistema auditivo.

Diante dos casos de Covid-19, foram descritos sintomas auditivos e otoneurológicos desencadeados após o quadro viral. Dentre as alterações auditivas periféricas observadas, foi descrita perda auditiva uni ou bilateral. Porém, o tipo da perda variou de acordo com a área afetada. Quando o processo inflamatório afetou orelha média, a perda encontrada foi do tipo condutiva. Entretanto, a alteração no funcionamento das células ciliadas da cóclea após a infecção viral gerou uma perda do tipo sensorineural. Outros sintomas auditivos como zumbido, surdez súbita e sensação de plenitude auricular, ainda apareceram em decorrência da alteração coclear. A tontura apareceu como sintoma otoneurológico, mas numa pequena incidência.

A possibilidade da via auditiva ser afetada durante a transmissão de infecção pelo Coronavírus ressalta a ocorrência de distúrbio da neuropatia auditiva e alteração do tronco encefálico, desencadeando essas alterações auditivas.

Os estudos revisados nesse capítulo exibem dados relevantes, os quais levantam dúvidas sobre o comportamento do vírus no sistema auditivo e apontam para a necessidade de ampliar a investigação para um diagnóstico mais assertivo. A maioria dos estudos apresentam amostras pequenas e, em alguns, não foi realizada avaliação audiológica antes do acometimento da doença, o que dificulta saber se os pacientes tinham alterações auditivas preexistentes.

Portanto, conclui-se que é de vital importância realizar uma avaliação das funções auditivas periférica e central nos casos de Covid-19, mesmo sem queixa auditiva, como forma de identificar e/ou intervir o quanto antes diante do diagnóstico de alteração auditiva e/ou otoneurológica.

Vale ainda salientar que o surto de Covid-19 tem desencadeado outras consequências que não são ocasionadas diretamente pela infecção, mas que tem afetado a saúde mental devido o cenário de stress e ansiedade que a pandemia



trouxe para a vida das pessoas. Nesse contexto cabe uma atenção especial para os pacientes com deficiência auditiva que estão se isolando cada vez mais, devido as dificuldades para comunicação que a própria perda auditiva gera, e que foi potencializada pelo uso obrigatório das máscaras, o que impede a leitura orofacial.

Os desafios gerados por essa pandemia perpassam por todas as esferas de vida e vão além da problemática de saúde pública, atingindo fatores econômicos, sociais, emocionais, dentre outros, o que exige um engajamento de pesquisadores para realizar mais estudos em busca do melhor conhecimento sobre essa doença, e ainda para criar estratégias, junto as autoridades, para o seu enfrentamento.

## LISTA DE ABREVIATURAS

ACE2	Enzima Conversora de Angiotensina 2
Covid-19	Doença de Coronavírus 2019
CoVs	Coronavírus
DENA	Desordem do Espectro da Neuropatia Auditiva
HCoVs	Coronavírus Humanos
nCoV	Novo Coronavírus
OD	Orelha Direita
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Proteína C Reativa
pH	Potencial Hidrogeniônico
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
SNC	Sistema Nervoso Central

## REFERÊNCIAS

1. Chen ZM *et al.* Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World Journal of Pediatric.* 2020; 16:240–246. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00345-5>
2. Almufarrij I, Uus K, Munro KJ. Does coronavirus affect the audio-vestibular system? A rapid systematic review. *International Journal of Audiology.* 2020; 59:487-491. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/14992027.2020.1776406>
3. Freni F *et al.* Symptomatology in head and neck district in coronavirus disease (COVID-19): A possible neuroinvasive action of SARS-CoV-2. *Am J Otolaryngol.* 2020; 41(5). Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102612>
4. Gaurav A, Al-Nema M. Polymerases of Coronaviruses: Structure, Function, and Inhibitors. In: Gupta S. *Viral Polymerases.* Elsevier; 2019. 271-300. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815422-9.00010-3>

5. Kilic O *et al.* Could sudden sensorineural hearing loss be the sole manifestation of COVID-19? An investigation into SARS-COV-2 in the etiology of sudden sensorineural hearing loss. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020; 97:208-211. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.023>
6. Vieira ABC, Mancini P, Gonçalves DU. Doenças infecciosas e perda auditiva. *Rev Med Minas Gerais*. 2010; 20(1): 102-106.
7. Barbosa HJC *et al.* Perfil clínico epidemiológico de pacientes com perda auditiva. *J. Health Biol Sci*. 2018; 6(4):424-430. doi:10.12662/2317-3076jhbs.v6i4.1783.p424-430.2018
8. Fidan V. New type of corona virus induced acute otitis media in adult. *Am J Otolaryngol*. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102487>
9. Karimi-Galougahi M *et al.* Vertigo and hearing loss during the COVID-19 pandemic - is there an association? *Acta Otorhinolaryngologica Italica*. 2020. doi: 10.14639/0392-100X-N0820
10. Kin JE. Neurological Complications during Treatment of Middle East Respiratory Syndrome. *J Clin Neurol* 2017;13(3):227-233. Disponível em: <https://doi.org/10.3988/jcn.2017.13.3.227>
11. Cui C *et al.* Approaching Otolaryngology Patients During the COVID-19 Pandemic. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2020; 163(1): 121-131. doi:10.1177/0194599820926144
12. Lechien JR *et al.* Clinical and Epidemiological Characteristics of 1,420 European Patients with mild-to-moderate Coronavirus Disease 2019. *J Intern Med*. 2020;335–44.
13. Mustafa MWM. Audiological profile of asymptomatic Covid-19 PCR-positive cases. *Am J Otolaryngol - Head Neck Med Surg [Internet]*. 2020;41(3):102483. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102483>
14. Kin JE *et al.* Neurological Complications during Treatment of Middle East Respiratory Syndrome. *J Clin Neurol* 2017;13(3):227-233. Disponível em: <https://doi.org/10.3988/jcn.2017.13.3.227>
15. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
16. Lavinsky J *et al.* An update on COVID-19 for the otorhinolaryngologist. Brazilian Association of Otolaryngology and Cervicofacial Surgery (ABORL-CCF) Position Statement. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2020;86:273-80.
17. Lüers JC, Klußmann JP, Guntinas-Lichius O. The COVID-19 pandemic and otolaryngology: what it comes down to? *Laryngo-Rhino-Otol*. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/a-1095-2344>

18. Gautier JF, Ravussin Y. A new symptom of COVID-19: loss of taste and smell. *Obesity*. 2020;28:845.
19. Giacomelli A *et al*. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. *Clin. Infect. Dis. Cia*. 2020;330.
20. Li Y C, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J. Med. Virol.* 2020.
21. Santos MF *et al*. Neuromechanisms of SARS-CoV-2: A Review. *Front. Neuroanat*. 2020;14:37.
22. Cao Zhong-Si Hong *et al*. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res.* 2020;7:11.
23. Abramovich S, Prasher DK. Electrocochleography and brain-stem potentials in Ramsay Hunt syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1986;112(9):925–8.
24. Adler SP. Congenital cytomegalovirus screening. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(12):1105–6.
25. Al Muhaimeed H, Zakzouk SM. Hearing loss and herpes simplex. *J Trop Pediatr*. 1997;43(1):20–4.
26. Kennedy PG. Herpes simplex virus type 1 and Bell's palsy-a current assessment of the controversy. *J Neurovirol*. 2010;16:1–5.
27. Cohen BE, Durstenfeld A, Roehm PC. Viral causes of hearing loss: a review for hearing health professionals. *Trends Hear*. 2014;18.
28. Wilson WR. The relationship of the herpesvirus family to sudden hearing loss: a prospective clinical study and literature review. *Laryngoscope*. 1989;96:870–7.
29. Cashman KA *et al*. Immunemediated systemic vasculitis as the proposed cause of sudden-onset sensorineural hearing loss following lassa virus exposure in cynomolgus macaques. *mBio*. 2018;9:e01896–e1918.
30. Abdel Rhman SS, Abdel Wahid AA. COVID-19 -19 and sudden sensorineural hearing loss, a case report, *Otolaryngology Case Reports*. 2020.
31. Reed NS *et al*. Hearing loss and satisfaction with healthcare: An unexplored relationship. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(3):624-26. Disponível em: doi:10.1111/jgs.15689
32. Cure E, Cumhuri Cure M. Comment on “organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19”. *J Med Virol*. 2020.
33. Liu W, Li H. COVID-19: attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. *ChemRxiv*. 2020.

34. Krasniqi S, Daci A. Role of the angiotensin pathway and its target therapy in epilepsy management. *Int J Mol Sci.* 2019;20:E726.
35. Sahin AR *et al.* 2020. "2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Outbreak: A Review of the Current Literature." *Eurasian Journal of Medicine and Oncology.* 2020;4(1):1–7. Disponível em: doi:10.14744/ejmo
36. Noreña AJ, Farley BJ (2013) Tinnitus-related neural activity: theories of generation, propagation, and centralization. *Hear Res.* 2012;295:161–171. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.heares>
37. Anzivino R *et al.* Tinnitus revival during COVID19 lockdown: how to deal with it? *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology [Internet].* 2020;(0123456789):9–10. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06147-9>

## POSSÍVEIS TRATAMENTOS AUDITIVOS E VESTIBULARES EM PACIENTES ACOMETIDOS POR COVID-19

*Data de aceite: 01/09/2020*

**Ilka do Amaral Soares**

**Elizângela Dias Camboim**

**Lauralice Raposo Marques**

**Luciana Castelo Branco Camurça Fernandes**

**Liliane Correia Toscano de Brito Dizeu**

### 1 | INTRODUÇÃO

Estudos revelam que os coronavírus pertencem a uma família de vírus respiratórios relativamente comuns, que costumam causar o resfriado comum. Contudo, nas últimas décadas, eles foram associados aos surtos mais graves, como a Síndrome Respiratória Aguda (SARS) de 2002 e a Síndrome Respiratória Oriental Mediana (MERS) de 2012. Em 31 de dezembro de 2019, a Organização Mundial de Saúde (OMS) foi comunicada sobre vários casos de pneumonias notificados na cidade de Wuhan (Hubei, China), que foram associados posteriormente à nova cepa de coronavírus. Assim, o novo coronavírus é definido como uma síndrome respiratória aguda grave, sendo, inicialmente, denominado 2019-nCoV. No entanto, em 11 de fevereiro de 2020, passou a ser chamado de SARS-CoV-2<sup>1</sup>.

A doença causada pelo novo coronavírus é a Covid-19, que acometeu o mundo causando inúmeras mortes<sup>2</sup>. Sua transmissão

ocorre por meio de gotículas expelidas por tosses e espirros, por partículas microscópicas liberadas por meio da respiração e da fala que ficam suspensas no ar, pelo contato direto entre seres humanos e os sintomas podem aparecer em até 14 dias após a exposição<sup>2</sup>. Os pacientes infectados apresentam sintomas muito variados. A febre, tosse, fadiga, infecção gastrointestinal, dor de cabeça, anosmia e disgeusia são os mais comumente relatados<sup>3</sup>. Salienta-se, ainda, que é possível o indivíduo ser portador assintomático<sup>1</sup>.

Em 30 de janeiro de 2020, a OMS declarou oficialmente a epidemia da Covid-19 como uma emergência de saúde pública de preocupação internacional. Contudo, a maioria das pessoas infectadas com o coronavírus apresenta doença respiratória leve a moderada e a recuperação ocorre sem a necessidade de um tratamento especial<sup>4</sup>.

Pesquisa recente concluiu que febre e tosse são os sintomas mais prevalentes em adultos infectados por Covid-19. Porém, ainda existe uma grande porcentagem de adultos infectados em que os sintomas não são identificados<sup>5</sup>. Também foram encontrados achados laboratoriais característicos e anomalias na tomografia computadorizada<sup>6</sup>.

Quanto às crianças infectadas, foi verificado que, na maioria das vezes, são assintomáticas e, quando os sintomas estão presentes, elas podem apresentar febre, tosse seca e fadiga. Poucos casos

apresentam acometimento das vias respiratórias superiores, incluindo congestão e rinorréia. Algumas pesquisas afirmam que crianças podem apresentar sintomas gastrointestinais, com desconforto ou dor abdominal, náusea, vômito e diarreia. Destaca-se que um grande percentual das crianças infectadas tem manifestações clínicas leves e um bom prognóstico, tornando-se possíveis vetores da Covid-19. Assim, as crianças passaram a ser consideradas como transportadoras potenciais de Covid-19<sup>1</sup>.

Novos sintomas são descritos pela literatura a cada dia, entre eles, aparecem sintomas que acometem a audição e o equilíbrio, como perdas auditivas, otalgia, tonturas e zumbido. Além disso, há relatos de pacientes com perda auditiva que apresentam dificuldades de discriminação auditiva causada pela atenuação sonora diante do uso constante de máscaras faciais, o que dificulta também leitura orofacial e, conseqüentemente, a comunicação, principalmente durante consultas a profissionais de saúde<sup>3</sup>.

É surpreendente como ocorrem mudanças na manifestação da Covid-19 com o surgimento de novos sintomas a cada dia, bem como eles apontam para novas demandas para a clínica Fonoaudiológica, as quais precisam ser estudadas e compreendidas, principalmente no que se refere ao tratamento das alterações auditivas e vestibulares que vem sendo diagnosticadas durante a pandemia global associadas ou não aos sintomas da Covid-19. A descoberta dessas alterações criam demandas para que medidas sejam tomadas no ambiente clínico e na sensibilização do profissional diante dos sintomas apresentados pelos pacientes na realização da avaliação e do tratamento audiológico.

## **2 I TRATAMENTO AUDITIVO E VESTIBULAR EM PACIENTES COM COVID-19**

Os estudos relacionando alterações auditivas e vestibulares ainda são escassos, porém já se pode observar que há risco eminente de alterações auditivas e vestibulares nos pacientes acometidos pela doença. Este fato impulsiona equipes de saúde a investigar cada vez mais as formas de tratamento possível para essas alterações.

É notável que o uso de medicamentos antivirais recomendados para o tratamento da Covid-19 pode causar danos ao sistema auditivo e vestibular<sup>7</sup>. Porém, esses sintomas às vezes são diagnosticados erroneamente como sintomas causados pela doença<sup>8</sup>. Todas as informações sobre a doença são oportunas, pois permitem uma maior lucidez para a tomada de decisão nesta questão de saúde.

Pesquisas com maior número de casos, em diferentes faixas etárias e com exames objetivos serão essenciais para entender a doença e direcionar o tratamento

mais indicado para cada caso. No momento atual, os profissionais tendem a tratar os sintomas da forma convencional descrita pela literatura, a fim de minimizar os danos causados por eles.

## 2.1 Perda auditiva e otalgia

As estruturas da orelha interna são sensíveis às infecções virais, podendo causar danos como inflamações e aumentar a susceptibilidade a infecções bacterianas e fúngicas, as quais, por sua vez, podem causar perdas auditivas. A perda auditiva causada por vírus pode ser congênita ou adquirida, unilateral ou bilateral. Em geral, essa perda causada por vírus é sensorineural, entretanto, perdas condutivas e mistas também possam acontecer. A melhora da audição pode ocorrer espontaneamente, contudo, isso não garante que não houve dano na orelha interna, mais precisamente nas células ciliadas da cóclea<sup>4</sup>.

Pesquisas apontam a necessidade de realizar o teste de biologia molecular (RT-PCR) para Covid-19 em pacientes que apresentam como única manifestação a perda auditiva sensorineural, pois devido à velocidade com que a infecção se prolifera, é importante que qualquer sinal seja levado em consideração, bem como por haver uma suspeita de alteração neurológica em pacientes infectados<sup>1</sup>. Uma publicação apresentou o relato de um caso em que o paciente com queixa de perda auditiva sensorineural teve resultado positivo no teste de RT-PCR<sup>1</sup>.

O estudo com Covid-19 apresentado por Grant et al.<sup>5</sup> identificou 68 pacientes com queixa de otalgia. A detecção precoce desses pacientes, seu isolamento e as medidas de prevenção devem ocorrer no período inicial da doença, além da estratégia de tratamento medicamentoso indicado pelo médico otorrinolaringologista, visando minimizar o grau da infecção, plena recuperação clínica, redução dos efeitos colaterais e complicações<sup>2</sup>.

A perda auditiva sensorineural foi observada em cinco pacientes do sexo masculino, idades entre 29 e 54 anos, todos com resultado positivo para Covid-19, entretanto nenhum deles referiu fatores de risco prévios para perda auditiva<sup>2</sup>. Esses achados são relevantes, pois mostram que pacientes infectados também podem apresentar sintomas diferentes dos já descritos pela literatura e permitir o diagnóstico precoce desses pacientes para que possam ser dadas as orientações, iniciar o isolamento e realizar o tratamento específico antes do agravamento da doença<sup>2</sup>.

Conforme a OMS, os exames diagnósticos da Covid-19 são uma das principais recomendações para controlar a disseminação do novo coronavírus, desde que realizados juntamente ao isolamento social.

O tratamento medicamentoso mais indicado para perdas auditivas sensorineurais ocorre por meio de corticoides, entretanto, por se tratar de infecções

originadas durante a pandemia do coronavírus, esse tratamento pode gerar o risco de piorar a doença, atrasando a recuperação<sup>2</sup>.

Um caso de perda auditiva súbita foi relatado em um paciente com teste positivo para Covid-19 sem queixa de otalgia, otorreia, tontura ou vertigem. Os exames auditivos mostraram otoscopia normal bilateral, teste de Webber lateralizado para o lado direito, audiometria dentro do padrão de normalidade na orelha direita e perda auditiva sensorineural grave na orelha esquerda e Timpanogramas do tipo A bilateral. O tratamento foi realizado com três injeções intra-timpânicas de corticosteróide sob anestesia local, com cinco dias de intervalo entre as sessões. Após o tratamento, o paciente apresentou melhora dos limiares auditivos comprovada pela audiometria tonal<sup>9</sup>.

As possíveis complicações dessa doença ainda são obscuras, o que é um desafio para a ciência. Sobretudo, ressalta-se a importância da investigação das perdas auditivas de origem subida neste período de contaminação.

Quanto à demanda trazida por pacientes com perda auditiva que apresentam dificuldades de discriminação auditiva causada pela atenuação sonora decorrente do uso de máscaras faciais, dificultando também a leitura orofacial e a comunicação<sup>3</sup>, algumas soluções foram propostas, como, por exemplo, o uso de aplicativos móveis de fala para texto, scripts escritos e máscaras com um painel de plástico sobre a boca<sup>3</sup>.

## 2.2 Vertigem/Tontura

Queixas de tontura ou vertigem são muito comuns na audiológica, pois são sintomas que causam transtornos incapacitantes, os quais reduzem a independência, causando frustração e ansiedade. Nos pacientes com Covid-19, a vertigem e a tontura são descritas como sintomas neurológicos inespecíficos<sup>6</sup>. Esses sintomas foram descritos em 16 artigos, segundo a revisão sistemática de Grant et al.<sup>5</sup>, e envolveu uma amostra de 1972 pacientes.

O tratamento para pacientes com tontura e vertigem está centrado na causa, por meio de medicamentos antivertiginosos, mudanças alimentares e reabilitação vestibular (RV)<sup>10</sup>, definida como um processo terapêutico que tem como objetivo a compensação vestibular por meio de exercícios específicos e repetitivos, buscando ativar os mecanismos de plasticidade neural do sistema nervoso central<sup>11</sup>. A RV pode ser realizada por profissionais da saúde, como médicos, fonoaudiólogos e fisioterapeutas.

Entretanto, alguns pacientes referem uma crise vertiginosa intensa, que dura no máximo um minuto, que ocorre ao mudar a posição da cabeça, como levantar rápido, deitar e se virar na cama. Essa doença é conhecida como Vertigem Postural Paroxística Benigna (VPPB) e consiste na presença de fragmentos de otocônias ou



cristais de carbonato de cálcio nos canais semicirculares, ou, mais comumente, no canal semicircular posterior. O diagnóstico clínico deve ser realizado com a manobra de Dix-Hallpike (padrão ouro) (Figura 1) ou Brandt-Daroff e a VPPB é confirmada quando aparece nistagmo e/ou vertigem durante a manobra<sup>12</sup>.



Figura 1 - Fonoaudióloga executando a manobra de Dix-Hallpike durante a pandemia da Covid-19.

Fonte: Elaboração própria (2020).

Na maioria dos casos, a VPPB tem remissão espontânea, entretanto, caso a melhora não ocorra, o tratamento deve ser por manobras de reposicionamento específicos para cada canal semicircular acometido. As manobras mais utilizadas são: manobra liberadora de Semont, descrita em 1988, e o reposicionamento canalicular de Epley, descrito em 1992. As manobras têm o objetivo de devolver os fragmentos das otocônias para o utrículo, promovendo a melhora dos sintomas<sup>10</sup>.

### 2.3 Zumbido

O zumbido, sintoma decorrente de várias causas, pode ser definido como uma sensação de um som que ocorre dentro do ouvido, podendo ou não estar associado a perda auditiva. Sua característica pode ser único, intermitente ou pulsátil e com intensidades variáveis (leves, moderadas e até severas). Pacientes acometidos por esse sintoma referem irritabilidade, dificuldade para dormir, ansiedade e até depressão, o que repercute de forma negativa na vida do indivíduo, em suas atividades de vida diárias e profissionais, assim como na vida social<sup>13</sup>.

Anzivino et al.<sup>14</sup> descreveram um aumento de indivíduos com queixa de

zumbido intenso na Unidade de Otorrinolaringologia de Bari (Itália). Duas semanas após o período de isolamento na região, 16 pacientes compareceram ao serviço com essa queixa, entretanto, referiam diferentes graus de zumbido, do mais leve até o mais severo.

O isolamento social ocasionado pela pandemia gerou ausência de sons mascarantes, comuns na nossa vida cotidiana, e pode ter sido um dos fatores que favoreceu a percepção do zumbido. Além disso, o estresse e preocupação do momento podem ter potencializado a piora do sintoma<sup>14</sup>.

O tratamento para o zumbido pode ser medicamentoso e ou por meio da terapia de Retreinamento do Zumbido e Hipersensibilidade (*Tinnitus Retraining Therapy* - TRT). Essa técnica foi descrita por Jastreboff<sup>15</sup> e é baseada na habituação, induzindo o cérebro a ignorar o zumbido. Outra técnica de reabilitação para o zumbido é a Terapia Cognitivo Comportamental (TCC), a qual tem seu foco no processamento de informação que é o ato de atribuir significado a algo<sup>16</sup>, uma vez que as questões emocionais são de extrema importância na recuperação desses pacientes.

## 2.4 Medidas de Saúde Pública

Diante do cenário mundial, a comunidade científica especializada está engajada na missão de descobrir a vacina e de encontrar um medicamento eficaz no tratamento da Covid-19, porém, no momento, o isolamento social continua sendo a orientação para o controle do surto. Esse isolamento também está indicado para os pacientes que apresentam uma forma menos grave da doença<sup>16</sup>.

Visando o cumprimento do isolamento social e a contenção do surto, o Congresso Nacional em Decreto Legislativo (nº 6, de 20 de março de 2020) publicou estado de calamidade pública no Brasil, vigente até 31 de dezembro de 2020, fato que suscitou a regulamentação de telemedicina para os profissionais da área da saúde. A medida de caráter excepcional visa combater a Covid-19, reconhecendo a possibilidade ética no uso da telemedicina<sup>1</sup>.

Os Estados, em geral, oferecem serviços online com informações e atendimentos sobre o coronavírus, cuidados com a saúde mental e apoio psicológico para profissionais da área da saúde. Muitos desses serviços dispõem de equipes para triar pacientes com sintomas para o atendimento presencial, levando em consideração o serviço mais próximo do local indicado pelo paciente. Além disso, muitos dos sites das secretarias de saúde informam diariamente a quantidade de leitos e a sua respectiva ocupação nos hospitais da rede pública e contratualizada.

### 3 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos realizados nesse período de luta contra a pandemia da Covid-19 mostram que ainda não é possível caracterizar os sintomas dessa doença e suas consequências. Uma doença nova traz diversos desafios para a ciência e, por isso, é preciso que a investigação seja contínua. Em virtude de recentes descobertas, os profissionais da área de audiolgia são convocados para ampliar essas investigações, uma vez que pacientes com sintomas auditivos trazem demandas para a clínica associadas à Covid-19.

A preocupação surge diante da possibilidade desses casos serem assintomáticos e mascararem a suspeita de Covid-19. Diante disso, torna-se necessário a realização do RT-PCR para que sejam tomadas as devidas providências e reduzir a propagação da infecção e não agravar o quadro clínico no paciente.

Da mesma forma, é necessário pensar sobre os tratamentos notoriamente conhecidos combinados à medicações que não comprometam o sistema auditivo e vestibular.

### LISTA DE ABREVIATURAS

Covid	<i>Corona Virus Disease</i> (Doença do Coronavírus)
MERS	Síndrome Respiratória Oriental Média
OMS	Organização Mundial de Saúde
RT-PCR	Teste de Biologia Molecular
RV	Reabilitação Vestibular
SARS	Síndrome Respiratória Aguda
TRT	Tinnitus Retraining Therapy
TCC	Terapia Cognitivo Comportamental
PPPB	Vertigem Postural Paroxística Benigna

### REFERÊNCIAS

1. Lavinsky J *et al.* An update on COVID-19 for the otorhinolaryngologist. Brazilian Association of Otolaryngology and Cervicofacial Surgery (ABORL-CCF) Position Statement. Braz J Otorhinolaryngol. 2020;86:273-80.
2. Kilic O *et al.* Could sudden sensorineural hearing loss be the sole manifestation of COVID-19? An investigation into SARS-COV-2 in the etiology of sudden sensorineural hearing loss. Int J Infect Dis. 2020;97:208–11.
3. Trecca EMC, Gelardi M, Cassano M. COVID-19 and hearing difficulties. Am J Otolaryngol. 2020;41. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102496>.

4. Mustafa MWM. Audiological profile of asymptomatic Covid-19 PCR-positive cases. *Am J Otolaryngol - Head Neck Med Surg* [Internet]. 2020;41(3):102483. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102483>
5. Grant MC *et al.* The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS- CoV-2; COVID-19): A systematic review and meta-analysis of 148 studies from 9 countries. *PLOS ONE*. 2020;6(23). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234765>.
6. Mao L *et al.* Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):683-690. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
7. Lechien JR *et al.* Clinical and Epidemiological Characteristics of 1,420 European Patients with mild-to-moderate Coronavirus Disease 2019. *J Intern Med*. 2020;335–44.
8. Almufarrij I, Uus K, Munro KJ. Does coronavirus affect the audio-vestibular system? A rapid systematic review. *International Journal of Audiology*. 2020; 59:487-491. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/14992027.2020.1776406>
9. Rhman SA, Wahi AA. COVID -19 and sudden sensorineural hearing loss, a case report. *Otolaryngology Case Reports*. 2020(16). <https://doi.org/10.1016/j.xocr.2020.100198>.
10. Ganança MM *et al.* Therapeutic Concepts and Algorithms. In: Ganança MM, Munhoz MSL, Caovilla HH, Silva MLG. *Managing Vertigo*. Germany: Solvay Pharmaceuticals. 2006;55-76
11. Ganança FF *et al.* Como manejar o paciente com tontura por meio da Reabilitação Vestibular. São Paulo: Janssen-Cilag. 2000.
12. Maia RA, Diniz FL, Carlesse A. Manobras de reposicionamento no tratamento da vertigem paroxística posicional benigna. *Rev. Bras. Otorrinolaringol*. São Paulo. 2001;67(5).
13. Sanchez TG *et al.* Evolução do Zumbido e da Audição em Pacientes com Audiometria Tonal Normal. *Arq Otorrinolaringol*. São Paulo. 2005;9(3)220-227.
14. Anzivino R *et al.* Tinnitus revival during COVID19 lockdown: how to deal with it? *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* [Internet]. 2020;(0123456789):9–10. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06147-9>
15. Jastreboff PJ. Phantom auditory perception (tinnitus): mechanisms of generation and perception. *Neurosci Res*. 1990; 8:221-54.
16. Saint-Clair Bahls SC, Navolar ABB. Terapia cognitivo-comportamentais: conceitos e pressupostos teóricos. *Revista eletrônica de Psicologia*. Curitiba. 2004;(4)7. [www.utp.br/psico.utp.online](http://www.utp.br/psico.utp.online)
17. Niazkar HR *et al.* The neurological manifestations of COVID-19: a review article. *Neurol Sci*. 2020;41(7):1667–71.

## DESMISTIFICANDO A UTILIZAÇÃO DE PLANTAS PARA O TRATAMENTO DE COVID-19

*Data de aceite: 01/09/2020*

**Simone Paes Bastos Franco**

**Juliana Mikaelly Dias Soares**

**Danielle Custódio Leal**

**Maria do Carmo Borges Teixeira**

**Jessé Marques da Silva Junior Pavão**

**Aldenir Feitosa dos Santos**

**Jackson Roberto Guedes da Silva Almeida**

**Juliane Cabral Silva**

### 1 | INTRODUÇÃO

O primeiro caso de Doença do Coronavírus 2019 (Covid-19) aconteceu em dezembro de 2019 na China em uma cidade chamada Wuhan, atingindo mais de 185 países, tornando-se uma pandemia que já causou mais de 640.000 mortes. O primeiro caso no Brasil foi em janeiro de 2020, com a primeira morte em fevereiro de 2020<sup>1</sup>.

O vírus responsável por essa doença é o novo Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-Cov-2), que pertence à família Coronaviridae. Esse vírus acomete o sistema respiratório, podendo causar uma pneumonia grave caracterizada por febre, tosse e falta de ar. Além disso, podem surgir acometimentos extrapulmonares, incluindo

hepatite, insuficiência renal aguda, encefalite, miosite e gastroenterite<sup>2</sup>.

A transmissão desse novo coronavírus ocorre através do ar ou por contato direto com gotículas respiratórias, através de tosse, espirro ou objetos contaminados<sup>3-6</sup>. Infelizmente, ainda não existem tratamentos medicamentosos ou vacinas para Covid-19.

Entretanto, apesar de ser contraindicado o uso de plantas medicinais sem comprovação científica para o tratamento de doenças graves devido à inexistência da eficácia e toxicidade, estudos mostram o uso desses produtos naturais por pacientes acometidos pela Covid-19<sup>4,7,8</sup>.

São consideradas plantas medicinais aqueles vegetais que possuem princípios ativos que ajudam no tratamento de doenças. Quando coletadas no momento da utilização, denominam-se plantas frescas e quando submetidas ao processo de estabilização e secagem, denominam-se plantas secas ou drogas vegetais<sup>9</sup>.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), as plantas medicinais são as melhores fontes para a obtenção de fármacos variados, no entanto, é muito importante que haja a disseminação de informações corretas quanto ao uso e seus fins terapêuticos de acordo com suas propriedades e comprovações científicas<sup>9-11</sup>.

Assim como as plantas medicinais, os fitoterápicos também podem ser uma

alternativa terapêutica para o tratamento de doenças. É considerado fitoterápico todo medicamento que é obtido exclusivamente de matéria prima ativa de vegetais e possuem segurança e eficácia validados. Os medicamentos cuja composição inclui substâncias ativas isoladas, naturais ou sintéticas ou associação dessas com extratos vegetais não são considerados fitoterápicos<sup>9,12</sup>.

Vale salientar que, embora a população considere os produtos naturais como uma alternativa terapêutica para os sintomas da Covid-19, não existem comprovações científicas que assegurem qualidade, segurança e eficácia para o uso no tratamento da Covid-19<sup>13,14</sup>. Diante disso, o presente trabalho tem como objetivo abordar o potencial biológico e constituintes químicos de algumas das plantas que estão sendo usadas indiscriminadamente no tratamento dos sintomas da Covid-19.

## 2 | DESENVOLVIMENTO

A utilização de fitoterápicos e plantas medicinais valoriza a cultura e o conhecimento tradicional e popular, fortalece o desenvolvimento da cadeia produtiva e é uma opção terapêutica aos usuários do Sistema Único de Saúde (SUS)<sup>15</sup>, desde a aprovação da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, pelo decreto nº 5.813, de 22 de junho de 2006<sup>16</sup>.

Em 2007, o SUS começou a disponibilizar fitoterápicos à população, no entanto, um marco importante para a utilização das plantas medicinais foi a elaboração e divulgação da Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (RENISUS)<sup>17</sup>. Nessa lista, constam as plantas medicinais que apresentam potencial para gerar produtos de interesse ao SUS, além disso, orienta estudos e pesquisas que possam auxiliar na elaboração da relação de fitoterápicos, com segurança e eficácia para o tratamento de doenças<sup>17</sup>.

Apesar dessa lista apontar informações importantes sobre as plantas medicinais que podem contribuir para o tratamento de algumas doenças, é necessário que a utilização dessas plantas ocorra de forma consciente e segura. É fundamental o conhecimento científico da planta medicinal ou fitoterápico em questão, sua atividade terapêutica, seus efeitos adversos e a correta posologia para que o uso ocorra adequadamente, pois mesmo que sejam naturais, podem causar danos à saúde<sup>8</sup>.

O uso correto de plantas medicinais cientificamente comprovadas e adicionadas à terapia convencional pode contribuir para o tratamento do paciente bem como melhorar a sua qualidade de vida<sup>18</sup>. No entanto, apesar de não ser um tratamento indicado em casos de doenças graves, existem muitos indivíduos que habitualmente fazem o uso das plantas medicinais para esse fim.

Por isso, pesquisas e investigações quanto às medicações e preparações

que são fabricadas à base de plantas são fundamentais<sup>19</sup>. No site *Clinical Trials*, o qual é mantido pela Biblioteca Nacional de Medicina (NLM) dos Institutos Nacionais de Saúde (NIH), é possível acompanhar o andamento dos estudos clínicos cadastrados com as espécies vegetais que possibilitam a comprovação da segurança e eficácia no desenvolvimento de fitoterápicos, a partir da coleta de dados em diferentes etapas<sup>20</sup>. Para a coleta dessas informações, pode ser utilizado o nome da espécie e a doença pesquisada, além disso pode ser visualizada a distribuição geográfica (países e continentes), além do andamento da pesquisa (recrutamento de participantes, concluída ou encerrada).

Além disso, a qualidade de medicamentos e fitoterápicos e outras formas farmacêuticas para uso em saúde podem ser acompanhadas a partir da Farmacopeia Brasileira<sup>21</sup>. Com relação a Covid-19, relatos indicam que, sem observar os ensaios clínicos ou comprovações científicas, as pessoas estão utilizando algumas plantas medicinais para o tratamento de alguns sintomas da Covid-19<sup>4, 22</sup>.

Na Tabela 1, são observadas algumas plantas citadas em outros estudos e utilizadas para tratar sintomas relacionados a afecções do trato respiratório, como a asma e inflamação, por essa razão, atualmente, estão sendo associadas ao tratamento do Covid-19, uma vez que esses mesmos sintomas também foram mencionados por portadores da doença<sup>4</sup>.

Nome científico/ Nome popular	Parte utilizada	Indicação	Contraindicação	Possíveis efeitos adversos	Estudos clínicos ( <i>Clinical Trials</i> ) Mundo/ Brasil	Estudos clínicos ( <i>Clinical Trials</i> ) para Covid-19 Mundo/Brasil
<b><i>Allium sativum</i> L.;</b> <b>Alho</b>	Bulbo	Anti-inflamatório; expectorante; antiCovid; antiviral	Não usar em pessoas hipotensas, hipoglicemias; hemorragias	Doses acima do recomendado pode causar desconforto gastrointestinal e leve aquecimento do corpo	69/2	1/0
<b><i>Curcuma longa</i> L.;</b> <b>Cúrcuma;</b> <b>açafreão da terra</b>	Rizoma; pó da raiz	Anti-inflamatório	Não usar em pessoas com pedras vesiculares	Não utilizar junto com anticoagulantes	156/4	1/0
<b><i>Eucalyptus globulus</i> Labill.;</b> <b>Eucalipto</b>	Folhas	Gripe; resfriados; obstrução das vias respiratórias; adjuvante em tratamento de bronquite e asma	-	Evitar uso associado com sedativos, anestésicos e analgésicos. Interfere no tratamento de hipoglicemiantes	18/0	1/0

<b><i>Eugenia uniflora</i> L.; Pitangueira, pitanga</b>	Folhas	Antiemético; Anti-diarreico; estimulante	-	-	1/0	0/0
<b><i>Justicia pectoralis</i> Jacq.; Chambá, chachambá</b>	Folhas frescas; partes aéreas	Antitussígeno; expectorante; broncodilatador	Pacientes com problemas de coagulação; potencializa efeito analgésico	-	0/0	0/0
<b><i>Malva sylvestris</i> L.; Malva</b>	Folhas e flores	Afecções respiratórias; expectorante, processos inflamatórios na boca e garganta	-	-	1/0	0/0
<b><i>Mikania glomerata</i> Spreng.; Guaco</b>	Partes aéreas	Gripe; resfriados; bronquites alérgicas; expectorante	-	Pode interagir com anti-inflamatórios	0/0	0/0
<b><i>Salix alba</i> L.; Salgueiro</b>	Casca do caule	Anti-inflamatório, dor, antiemético, gripe, resfriados	-	Usar cautelosamente em associação com anti-inflamatórios; corticoides, anticoagulantes	7/3	0/0
<b><i>Zingiber officinale</i>; Gengibre</b>	Rizoma; pó do rizoma	Anti-inflamatório	Evitar em pacientes menores de 6 anos	Evitar em pacientes hipertensos, desordens de coagulação, cálculos biliares	172/5	2/0

Tabela 1 - Lista nacional de plantas medicinais presentes na Farmacopeia e RENISUS para tratar sintomas relacionados na Covid-19.

Adaptada de SILVA et al. (2020)<sup>4</sup>.

O alho, *Allium sativum* L. é considerado um importante ingrediente da medicina tradicional e moderna, com inúmeras propriedades bioativas devido aos seus compostos bioativos, como os compostos fenólicos e organossulfurados e fitoesteróis<sup>23</sup>. A alicina é o marcador químico da espécie na Farmacopeia Brasileira<sup>21</sup>, com propriedades biológicas, tais como: anti-inflamatória, antimicrobiana, cardioprotetora e imunomodulatória<sup>23</sup>.

Nos últimos meses, alguns estudos têm demonstrado uma possível relação do alho com a Covid-19. Isso ocorre devido ao novo coronavírus, SARS-CoV-2, ser capaz de entrar nas células respiratórias ligando-se ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE-2), infectando, dessa forma, as vias aéreas inferiores e induzindo as citocinas inflamatórias<sup>24,25</sup>.

Para reverter isso, os compostos do alho apresentam potencial de diminuir a produção e secreção dessas citocinas pró-inflamatórias e de reverter as anormalidades imunológicas para níveis mais aceitáveis<sup>26</sup>. Além disso, a ação



aditiva e/ou sinérgica dos compostos fenólicos pode contribuir para prevenção do estresse oxidativo, inflamação e infecções oportunistas<sup>27,28</sup>.

Embora esses efeitos benéficos do alho no sistema imunológico sejam descritos na literatura e possam auxiliar na prevenção da Covid-19, ainda é muito cedo para afirmar que os compostos do alho ou até mesmo um medicamento a base de um dos seus princípios ativos seja capaz de tratá-la<sup>24-26</sup>.

O açafrão ou cúrcuma, *Curcuma longa* L., possui inúmeras propriedades medicinais, como atividades antioxidante, antitumoral, antimicrobiana e anti-inflamatória relacionadas aos seus compostos fenólicos<sup>29,30</sup>. Apesar de apresentar atividades biológicas correlacionadas aos sintomas apresentados em pacientes com Covid-19, até o momento, não há evidências que a utilização de seus compostos ou extratos tenham alguma atividade preventiva ou terapêutica contra o novo coronavírus.

No que diz respeito ao eucalipto, *Eucalyptus globulus* Labill., é uma planta que está bastante associada à atividade antimicrobiana<sup>31</sup>. Há pesquisas que apontam sua atividade contra o SARS-CoV *in vitro*<sup>32,33</sup>. Porém, embora esses extratos de eucalipto tenham apresentado essa atividade, ainda é necessário avaliar seu potencial para o tratamento da Covid-19, visto que seu agente causador é o SARS-CoV-2<sup>34</sup>.

As folhas da pitanga, *Eugenia uniflora* L. têm propriedade antifúngica além de apresentar potencial antivirulento, devido aos compostos fenólicos, carotenoides e antocianinas<sup>35</sup>, enquanto que as folhas do chambá, *Justicia pectoralis* Jacq., são bastante utilizadas para o tratamento de tosse, bronquite e asma decorrente da presença, principalmente, de dois compostos: cumarina e umbeliferona<sup>36</sup>. Contudo, ainda não existem estudos relacionando a utilização dessas folhas para a Covid-19, sendo fundamentais novos estudos e pesquisas para a utilização deles para essa doença.

A malva, *Malva sylvestris*, possui uma composição química que lhe confere inúmeras atividades farmacológicas como anti-inflamatória, antioxidante, anti-osteoclastogênica, anti-helmíntica e laxante. Dentro dessa composição química, pode-se citar a rutina, um flavonoide rico em propriedades antioxidante e anti-inflamatória, e a quercetina, que é um potente flavonoide advindo da rutina, que juntamente com seus derivados são capazes de reduzir a infecção causada por influenza<sup>4, 37-40</sup>.

Sabendo que a quercetina, originada de rutina, proporciona à planta que a contenha em sua composição química a propriedade antiviral, pode então ser considerada bastante promissora, principalmente quando se fala de Covid-19, uma vez que suas atividades anti-inflamatória e antioxidante estão relacionadas aos sintomas dessa doença e já foram testadas *in vivo*<sup>4, 37-40</sup>.

O guaco, *Mikania glomerata*, é uma planta muito conhecida e utilizada há muito tempo pela população, geralmente em forma de xarope, para o tratamento de doenças inflamatórias como bronquite, asma, tosse, febre reumática, dentre outras. É rica em compostos bioativos, dos quais a cumarina, componente majoritário presente no guaco, é bastante associada à prevenção de trombose que já é considerado um importante e significativo sintoma de pacientes com Covid-19<sup>41-43</sup>.

Além disso, o guaco também apresenta em sua composição química o ácido clorogênico que é associada à perda de peso, sendo fundamental para o controle da obesidade, uma morbidade que agora enquadra-se como um dos grandes fatores de risco para a Covid-19<sup>4,21,41-43</sup>. Desse modo, o guaco tem sido utilizado, embora não exista comprovação no tratamento sintomático da Covid-19, seu uso é por apresentar essas atividades biológicas descritas anteriormente<sup>4,21,41-43</sup>.

Em se tratando de riqueza em constituintes químicos, também se pode mencionar a *Salix alba*, o famoso salgueiro utilizado pela população por anos. Estudos apresentam sua rica composição química, que apresenta potencial terapêutico como antiviral, antioxidante, antibacteriano, antifúngico e anti-inflamatório<sup>21,44-49</sup>.

Dentre os metabólitos do salgueiro, o majoritário é a salicina, um potente constituinte químico responsável pela atividade anti-inflamatória. Dentre as propriedades que *Salix alba* apresenta, ganham destaque as atividades antiviral e anti-inflamatória por estarem relacionadas aos sintomas respiratórios que são ligados ao Covid-19<sup>21,44-49</sup>.

O gengibre, *Zingiber officinale*, é muito utilizado para a população para diversas finalidades. Apresenta diversos compostos bioativos como compostos fenólicos e terpenos que conferem a ele atividade antioxidante, anti-inflamatória, antimicrobiana, atividade neuroprotetora, proteção cardiovascular, hipoglicemiante além de proteção contra os distúrbios respiratórios, dentre outros<sup>4,21,50,51</sup>.

Uma das principais substâncias do gengibre é o gingerol que lhe confere atividade antitérmica. Também dentro da classe dos compostos fenólicos, vale destacar a presença de quercetina, que é um flavonoide já citado na literatura como substância promissora para tratar a Covid-19 por apresentar um poder redutor de infecção pelo vírus influenza<sup>4,21,50,51</sup>.

Sendo assim, *Zingiber officinale* é mais uma planta com potencial anti-inflamatório, podendo ser relacionada ao tratamento dos sintomas da Covid-19. Como esta doença acomete o sistema respiratório, o gengibre também pode ser utilizado por indivíduos que não se contaminaram com a doença por apresentar proteção contra distúrbios respiratórios<sup>4,21,50,51</sup>.

Estudos demonstram que os compostos que conferem à planta as atividades anti-inflamatória e antiviral tem uma grande afinidade e potencial inibidor de protease do tipo 3-quimotripsina (3CLpro), que tem um fundamental papel na replicação do

vírus, ou seja, acredita-se que as plantas que apresentem potencial antiviral e anti-inflamatório consigam inibir a replicação viral e, por isso, está sendo alvo de estudos para a produção de medicamentos<sup>52,53</sup>.

Além disso, um estudo relatou que as plantas medicinais com atividade antiviral podem interferir no controle da propagação da Covid-19 e concluiu, ainda, que as plantas que apresentem atividade antiviral podem ter atividade promissora contra as doenças virais. Porém, componentes com plantas medicinais ainda não foram investigados para o controle da Covid-19<sup>19</sup>.

O que leva os estudiosos a acreditarem que os extratos vegetais apresentam potencial para prevenir e combater a Covid-19 são as sucedidas experiências clínicas já relatadas pela Medicina Chinesa frente ao combate e inibição de doenças respiratórias<sup>54</sup>.

Com efeito, na China, pacientes portadores da Covid-19 foram tratados tanto com um preparado de ervas medicinais como com fitoterápico<sup>4,5</sup>. Porém, uma vez que não existam estudos concretos a respeito do tratamento eficaz e seguro para essa doença, torna-se não recomendado, principalmente, quando se trata de uma mistura de ervas que podem causar graves efeitos adversos além de intoxicação<sup>7,13,14</sup>.

Dessa maneira, diversos são os estudos que relatam que os produtos naturais e seus derivados apresentam atividade no tratamento de infecções virais. Contudo, apesar de muitos extratos vegetais serem dotados dessa potencial eficácia, não há até o presente momento publicações quanto ao desenvolvimento de agentes contra a Covid-19 a partir de plantas medicinais<sup>4,5,7</sup>. Dessa maneira, muito ainda precisa ser discutido e estudado acerca do papel das plantas medicinais no tratamento e prevenção da Covid-19.

Além disso, as investigações relacionadas ao desenvolvimento de uma vacina podem exigir um longo período. Por isso, as evidências atuais sugerem que, enquanto não há um tratamento, seja com medicamentos sintéticos ou naturais, e/ou vacina segura e eficaz, a quarentena, o uso de máscaras, o distanciamento social e o isolamento de casos positivos são as intervenções primárias mais adequadas no momento<sup>55,56</sup>.

### 3 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

As plantas medicinais apresentam potencial para a prevenção e tratamento de diversas doenças. A cultura de utilização dessas plantas como método terapêutico vem desde a antiguidade e é um conhecimento que passa de geração em geração. No entanto, atualmente, está sendo cada vez mais valorizada, devido à inclusão das plantas medicinais e fitoterápicos nos programas assistenciais de saúde, em que várias plantas podem ser prescritas e utilizadas como suporte ou em substituição ao

tratamento convencional,

No entanto, para a utilização, é imprescindível procurar e ter informações adequadas quanto ao uso correto dessas plantas. Referindo-se a novas doenças, como a Covid-19, é fundamental aguardar evidências científicas acerca da utilização dessas plantas, uma vez que não há segurança e nem eficácia comprovada dessas plantas medicinais para o seu tratamento.

Desse modo, a utilização indiscriminada dessas plantas medicinais pode ocasionar intoxicação tendo o risco de levar à morte. Além disso, pode agravar ainda mais o quadro clínico do paciente, ocasionando complicações decorrentes da utilização da forma incorreta. Por esse mesmo motivo, até o momento, as plantas medicinais não são recomendadas para tratar ou prevenir a Covid-19.

## LISTA DE ABREVIATURAS

3CLpro	Protease do tipo 3-quimotripsina
ACE-2	Enzima conversora de angiotensina 2
COVID-19	Doença do Coronavírus 2019
NLM	Biblioteca Nacional de Medicina
OMS	Organização Mundial da Saúde
RENISUS	Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS
SARS	Síndrome Aguda Respiratória Grave
SARS-Cov-2	Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2
SUS	Sistema Único de Saúde

## REFERÊNCIAS

1. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Centro de emergência em saúde pública. Doença pelo coronavírus 19. Boletim epidemiológico especial COE COVID-19, Nº 14, 26 de abril de 2020. <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/Abril/27/2020-04-27-18-05h-BEE14-Boletim-do-COE.pdf>.
2. Liu C *et al.* Research and development on therapeutic agents and vaccines for COVID-19 and related human coronavirus diseases. *ACS Cent. Sci.* 2020; 6: 315–31.
3. Huang C *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395: 497–506.
4. Silva FGC *et al.* Foods, nutraceuticals and medicinal plants used as Complementary practice in facing up the Coronavirus (covid-19) symptoms: a review. *Biolog Scien.* 2020.
5. Heymann DL, Shindo N. COVID-19: what is next for public health?. *The Lancet.* 2020; 395: 542-5.

6. Ceribelli A *et al.* Recommendations for coronavirus infection in rheumatic diseases treated with biologic therapy. *J Autoimmunity*. 2020; 109.
7. Ang L *et al.* Herbal medicine for the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Med*. 2020; 9 (5): 1583.
8. Palma JS *et al.* Modelos explicativos do setor profissional em relação às plantas medicinais. *J Res Fundam Care Online*. 2015; 7 (3):2998-3008.
9. Garlet TMB. Plantas medicinais nativas de uso popular no Rio Grande do Sul. Santa Maria, 233 f. 2019.
10. Ramalho MP *et al.* Plantas medicinais no processo de cicatrização de feridas: revisão de literatura. *Rev Expr Catól Saúde*. 2018; 3 (2).
11. Fialho APS *et al.* Plantas medicinais e hortaliças [Cartilha Eletrônica]. EDUEPB. Campina Grande, 38 f. 2017.
12. Badke MR *et al.* Panorama brasileiro dos serviços de plantas medicinais e fitoterápicos. *Rev Enferm UFSM*. 2019; 9 (64): 1-19.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de ciência, tecnologia e insumos estratégicos. Departamento de assistência farmacêutica. Política e Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Brasília, 2016.
14. Rio de Janeiro (ESTADO). RESOLUÇÃO SES Nº 1757, de 18 de Fevereiro de 2002. Contra-indica o uso de plantas medicinais no âmbito do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, n. 33, 13 f, 2002.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Plantas medicinais e fitoterápicos no SUS; 2020. Disponível em:< <https://www.saude.gov.br/acoes-e-programas/programa-nacional-de-plantas-medicinais-e-fitoterapicos-ppnprmf/plantas-medicinais-e-fitoterapicos-no-sus>> Acesso em 22 de julho de 2020.
16. Brasil. Decreto nº 5.813, de 22 de junho de 2006. Política nacional de plantas medicinais e fitoterápicos e dá outras providências. 2006. Disponível em:< [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2004-2006/2006/decreto/d5813.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2004-2006/2006/decreto/d5813.htm) > Acesso em 22 de julho de 2020.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (Renuis). 2009. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/images/pdf/2014/maio/07/renisus.pdf>> Acesso em 22 de julho de 2020.
18. Marmitt DJ *et al.* Medicinal plants of Renuis with analgesic activity. *J Crit Rev*. 2016; 3 (3): 2016.
19. Divya M *et al.* A review of South Indian medicinal plant has the ability to combat against 2 deadly viruses along with COVID-19?. *Microb Pathog*. 2020; 142.

20. Clinical Trials. ClinicalTrials.gov. U.S. National Library of Medicine. 2019. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov>> Acesso em 22 de julho de 2020.
21. Anvisa. Agência nacional de vigilância sanitária. Farmacopeia Brasileira, volume 1. 6ª Ed. Brasília, 2019.
22. Brasil. Anvisa. Agência nacional de vigilância sanitária. Farmacopeia Brasileira. 6ª Ed., 2019.
23. Martins N, Petropoulos S, Ferreira ICFR. Chemical composition and bioactive compounds of garlic (*Allium sativum* L.) as affected by pre-and post-harvest conditions: A review. Food Chem. 2016; 211: 41-50.
24. Jiang F *et al.* Review of the clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19). J Gen Intern Med. 2020; 35: 1545-9.
25. Mohammadpour S *et al.* An updated review of the association of host genetic factors with susceptibility and resistance to COVID-19. J Cell Physiol. 2020; 1-6.
26. Donma MM, Donma O. The effects of *Allium sativum* on immunity within the scope of COVID-19 infection. Med Hypotheses. 2020; 144.
27. Oboh G, Akinyemi AJ, Ademiluyi AO. Inhibitory effect of phenolic extract from garlic on angiotensin-1 converting enzyme and cisplatin induced lipid peroxidation - *in vitro*. Int J Biomed Sci. 2013; 9 (2): 98-106.
28. Putnik P *et al.* An overview of organosulfur compounds from *Allium* spp.: From processing and preservation to evaluation of their bioavailability, antimicrobial, and anti-inflammatory properties. Food Chem. 2019; 276: 680-91.
29. Hosseini A, Hosseinzadeh H. Antidotal or protective effects of *Curcuma longa* (turmeric) and its active ingredient, curcumin, against natural and chemical toxicities: A review. Biomed Pharmacother. 2018; 99: 411-21.
30. Salehi B *et al.* The therapeutic potential of curcumin: A review of clinical trials. Eur J Med Chem. 2019; 163: 527-45.
31. Bachir RG, Benali M. Antibacterial activity of the essential oils from the leaves of *Eucalyptus globulus* against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. Asian Pac J Trop Biomed. 2012; 2 (9): 739-42.
32. Li S *et al.* Identification of natural compounds with antiviral activities against SARS-associated coronavirus. Antiviral Res. 2005; 67 (1): 18-23.
33. Chung-Yi W *et al.* Small molecules targeting severe acute respiratory syndrome human coronavirus. Proc Natl Acad Sci. 2004; 101 (27): 10012-7.
34. Xian Y *et al.* Bioactive natural compounds against human coronaviruses: a review and perspective. Acta Pharm Sin B. 2020.

35. Santos JFS *et al.* Chemical composition, antifungal activity and potential anti-virulence evaluation of the *Eugenia uniflora* essential oil against *Candida* spp. *Food Chem.* 2018; 261: 233-9.
36. Leal LKAM, Silva AH, Viana GSB. *Justicia pectoralis*, a coumarin medicinal plant have potential for the development of antiasthmatic drugs?. *Rev Bras Farmacogn.* 2017; 27 (6): 794-802.
37. Mohamed-Amine J *et al.* Role of laxative and antioxidant properties of *Malva sylvestris* leaves in constipation treatment. *Biomed Pharmacother.* 2017; 89: 29-35.
38. Zuo H, Li Y, An Y. Cardioprotective effect of *Malva sylvestris* L. in myocardial ischemic/reperfused rats. *Biomed Pharmacother.* 2017; 95: 679-84.
39. Benso B *et al.* Anti-inflammatory, anti-osteoclastogenic and antioxidant effects of *Malva sylvestris* extract and fractions: *in vitro* and *in vivo* studies. *Plos One.* 2016; 11 (9).
40. Mravčáková D *et al.* Anthelmintic activity of wormwood (*Artemisia absinthium* L.) and mallow (*Malva sylvestris* L.) against haemonchus contortus in sheep. *Animals.* 2020; 10 (2).
41. Della Pasqua CSP *et al.* Pharmacological study of anti-inflammatory activity of aqueous extracts of *Mikania glomerata* (Spreng.) and *Mikania laevigata* (Sch. Bip. ex Baker). *J Ethnopharmacol.* 2019; 231 (1): 50-6.
42. Silva ASB, Owiti AO, Barbosa WLR. Pharmacology of *Mikania* genus: A Systematic Review. *Pharmacogn Rev*, v. 12, n. 24, 2018.
43. Almeida CL, Sawaya ACHF, Andrade SAL. Mycorrhizal influence on the growth and bioactive compounds composition of two medicinal plants: *Mikania glomerata* Spreng. and *Mikania laevigata* Sch. Bip. ex Baker (Asteraceae). *Braz J Bot.* 2018; 41: 233-40.
44. Qadir A *et al.* GC-MS analysis of the methanolic extracts of smilax china and *Salix alba* and their antioxidant activity. *Turk J Chem.* 2020; 44: 352-63.
45. Zaiter A *et al.* Antioxidant and antiacetylcholinesterase activities of different granulometric classes of *Salix alba* (L.) bark powders. *Powder Technology.* 2016; 301: 649-56.
46. Raiciu AD *et al.* Antioxidant activity and phytotherapeutic properties of gemmo derivatives obtained from *Rosmarinus officinalis*, *Vaccinium myrtillus*, *Salix Alba*, *Ribes nigrum*, and *Betula Pubescens*. *Rev Chim.* 2016; 67 (10): 1936-9.
47. Andreu V *et al.* Chemical composition and antifungal activity of plant extracts traditionally used in organic and biodynamic farming. *Environ Sci Pollut Res.* 2018; 25: 29971-82.
48. Sofy MR *et al.* *Salix alba* extract induces systemic resistance in cucumis sativus infected by cucumber mosaic virus. *Nature and Science.* 2018; 16 (2): 107-13.
49. Bertocchi M *et al.* Anti-inflammatory activity of a feed supplemented with dry extracts of *Boswellia serrata* and *Salix alba* in laying hens. *Rev Clin Pharmacol Drug Therapy.* 2017; 15.

50. Qian-Qian M *et al.* Bioactive compounds and bioactivities of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe). *Foods*. 2019; 8 (185).
51. Srinivasan, K. Ginger rhizomes (*Zingiber officinale*): A spice with multiple health beneficial potentials. *Pharm Nutr*. 2017; 5.
52. Wang M *et al.* Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*. *Cell Res*. 2020; 30 (3): 269-71.
53. Wu C *et al.* Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm Sin B*. 2020; 10 (5): 766-88.
54. Mirzaie A *et al.* A narrative literature review on traditional medicine options for treatment of corona virus disease 2019 (COVID-19). *Complement Ther Clin Pract*. 2020; 40.
55. Luzi L, Radaelli MG. Influenza and obesity: its odd relationship and the lessons for COVID-19 pandemic. *Acta Diabetol*. 2020; 1-6.
56. Kumar V, Singh SB, Singh S. COVID-19: environment concern and impact of Indian medicinal system. *J Environ Chem Eng*. 2020; 104144.



Data de aceite: 01/09/2020

**Thiago José Matos Rocha**

**Adriane Borges Cabral**

**Fernando Wagner da Silva Ramos**

**Luiz Arthur Calheiros Leite**

**Maria do Carmo Borges Teixeira**

**Sarah Raquel Gomes de Lima Saraiva**

**Deuzilane Muniz Nunes**

**Juliane Cabral Silva**

### 1 | INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) foi informada, em 31 de dezembro de 2019, sobre um surto de pneumonia em Wuhan, Província de Hubei (China), uma cidade com 11 milhões de habitantes. Até 12 de março de 2020, havia 125 048 casos e 4 614 mortes (aproximadamente 3,7% dos casos) notificados para o novo Coronavírus<sup>1</sup>, nomeado como Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2 (SARS-CoV-2)<sup>2</sup>. A OMS nomeou esta nova doença como Covid-19<sup>1,2</sup>, e houve casos confirmados em 117 países ou territórios fora da China, incluindo o Japão, Estados Unidos da América, Itália, Irã e Brasil<sup>1</sup>.

O coronavírus pode causar múltiplas infecções do sistema em vários animais e

principalmente infecções do trato respiratório em humanos, como Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) e Síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS), a maioria dos pacientes tem sintomas leves e bom prognóstico<sup>3-5</sup>.

Várias drogas, incluindo anticoagulantes, remdesivir, lopinavir-ritonavir (usado em combinação), ivermectina, nitazoxanida, cloroquina ou hidroxicloroquina e corticoides foram destacadas com base em resultados *in vitro* e/ou *in vivo* promissores e experiências terapêuticas de duas outras doenças causadas por Coronavírus, SARS e MERS. No entanto, nenhum desses resultados promissores ainda foi traduzido em benefícios clínicos em pacientes com Covid-19<sup>6,7</sup>.

### 2 | DESENVOLVIMENTO

#### 2.1 Cloroquina e Hidroxicloroquina

O medicamento Difosfato de Cloroquina (CQ) é uma 9-aminoquinolina que foi sintetizada no ano de 1934 e, durante décadas, a cloroquina foi um medicamento de linha de frente para o tratamento e profilaxia da malária e é um dos medicamentos mais prescritos em todo o mundo<sup>8</sup>. Posteriormente, foi sintetizado um hidroxianálogo, o Sulfato de Hidroxicloroquina (HCQ), que surgiu como alternativa complementar ao tratamento da malária<sup>9,10</sup>.

Estes medicamentos possuem indicação para o tratamento de afecções reumáticas

e dermatológicas, como; artrite reumatoide, artrite reumatoide juvenil, lúpus eritematoso sistêmico, lúpus eritematoso discoide e condições dermatológicas provocadas ou agravadas pela luz solar. Além de indicações nas crises agudas e tratamento supressivo de malária por *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* e cepas sensíveis de *Plasmodium falciparum*. Foi relatado que ambos os fármacos HCQ e CQ são ativos contra o *P. falciparum*, porém a HCQ apresenta menor toxicidade, sendo mais útil em doses maiores por períodos mais longos, embora seja menos ativa que a cloroquina contra *P. falciparum*<sup>11</sup>.

O fármaco CQ já estava sendo objeto de estudo em infecções virais, por possuir atividade antiviral contra vírus de RNA, como vírus da raiva<sup>12</sup>, poliovírus<sup>13</sup>, HIV<sup>14-15</sup>, vírus da hepatite A<sup>16-17</sup>, vírus da hepatite C<sup>18</sup>, vírus influenza A e B<sup>19-20</sup>, vírus Chikungunya<sup>21</sup>, vírus Dengue<sup>22</sup>, vírus Zika<sup>23</sup>, vírus Ebola<sup>24</sup>, além de vários vírus de DNA, como o vírus da hepatite B<sup>25</sup> e vírus do herpes<sup>26</sup>.

As propriedades antivirais da cloroquina descritas *in vitro* entusiasmaram os pesquisadores devido ao fato de já haver estudos de potenciais terapêuticos da cloroquina para SARS-CoV-1<sup>27</sup>. Também foi relatado que a cloroquina inibe a replicação de HCoV-229E em culturas de células epiteliais do pulmão<sup>28</sup>. Assim, a cloroquina surgiu com alternativa na terapia da doença causada por SARS-CoV-2, como uma possibilidade de atuar na replicação do coronavírus, uma vez que não existem, até o momento, tratamentos antivirais específicos<sup>29,30</sup>.

A HCQ tem propriedades antivirais de largo espectro, agindo no aumento do pH endossômico, fundamental para a ligação vírus/célula e interferindo na glicosilação dos receptores celulares de SARS-CoV2<sup>31</sup>. Além disso, recentemente, foi apresentado um novo mecanismo de ação pelo qual a proteína Spike do Sars-CoV-2, na presença de HCQ/CQ, não consegue se ligar aos gangliosídeos da superfície da célula hospedeira, pois, a proteína spike viral utiliza não só o receptor da Enzima Conversora de Angiotensina-2 (ECA-2) para se ligar, mas também ácidos siálicos ligados aos gangliosídeos da superfície celular. Dessa forma, tanto a HCQ como CQ parecem exercer ação impeditiva na fusão do vírus com a célula.

## 2.2 Ivermectina

A Ivermectina (IVN) já demonstrou desempenhar atividade antiviral em diferentes vírus, tendo evidências relacionadas desde 1970. Recentemente, Caly *et al*<sup>33</sup> demonstraram ação antiviral da ivermectina contra o SARS-CoV-2 *in vitro*. Foi utilizada uma dose única, que após 48 horas mostrou-se capaz de reduzir até 5.000 vezes a replicação do RNA viral, quando comparada ao controle.

Os autores lançaram a hipótese de que os efeitos antivirais são devido a inibição de receptor responsável pela transmissão de proteínas virais para o núcleo da célula hospedeira. Estudo que analisou a perspectiva da farmacocinética apontou,

entretanto, que as concentrações plasmáticas de IVN nas doses usuais aprovadas não são capazes de alcançar a concentração efetiva (CE 50%) descrita por Caly *et al*<sup>33</sup>. Para atingir a concentração efetiva, é necessária uma dose maior que 10 vezes a concentração plasmática máxima recomendada para o fármaco. Diante disso, a chance futura de estudos clínicos mostrando efetividade de tratamento da Covid-19 com doses usuais já aprovadas de ivermectina parece ser bem baixa<sup>34</sup>.

Alguns estudos, apesar de não terem metodologia robusta, apresentam dados que sugerem benefício da IVN na Covid-19. Em carta editorial, Patri e Fabbrocini<sup>36</sup>, sugeriram que a IVN poderia agir de forma sequencial e sinérgica com a hidroxicloroquina, que seria uma possível barreira inicial, atuando na inibição da entrada do vírus na célula. A ivermectina, por sua vez, agiria na redução da replicação viral, caso o vírus conseguisse entrar. Esta é apenas uma hipótese, pois ainda não há resultados de estudos sobre este efeito combinado<sup>36</sup>. Um possível benefício clínico da terapia com ivermectina envolvendo pacientes com Covid-19 grave foi apresentado em um estudo observacional fundamentado em registros de dados. A dose utilizada foi de 150 mcg/kg, em apenas 52 pacientes, de um total de 1970 participantes. Os resultados associaram, embora com um baixo nível de confiança, uma menor taxa de mortalidade e menor uso de recursos de saúde para os pacientes tratados com ivermectina<sup>36</sup>.

### 2.3 Nitazoxanida

A Nitazoxanida (NTZ) é um medicamento antiparasitário sintético, de amplo espectro, que deriva da nitroiazolil-salicilamida, indicado no tratamento de amebíase, giardíase, criptosporidíase, blastocistose, balantidíase e isosporíase, além de gastroenterites virais provocadas por rotavírus e norovírus, e helmintíases provocadas por nematódeos, cestódeos e trematódeos<sup>37</sup>.

As investigações sobre os efeitos antivirais da NTZ são mais recentes. Estudos *in vitro* e experimentais em animais com a NTZ mostraram inibição da replicação viral de Coronavírus murino, bovino, canino e entérico humano<sup>38</sup>. Em estudos com animais, a NTZ agiu na redução de citocinas inflamatórias no plasma, fato que dá esperança para que este medicamento possa ter efeitos clínicos pela inibição de citocinas inflamatórias em pacientes com Coronavírus da Síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV)<sup>37</sup>. Estudos realizados em pacientes com infecções leves por influenza mostrou redução da duração de sintomas<sup>39</sup>, enquanto em infecções graves não apresentou diminuição do tempo de internação hospitalar<sup>40</sup>.

Diante desses achados, a NTZ é uma opção terapêutica que precisa ser investigada para tratar a Covid-19. Não existe, entretanto, estudos clínicos finalizados que mostrem qualquer efeito comprovado contra o novo Coronavírus. Diferente da HCQ/CQ e IVN, que foram largamente popularizadas e inseridas em

protocolos de tratamento antes de qualquer comprovação de eficácia e segurança, a NTZ não vem sendo, até meados de julho de 2020, um fármaco bastante divulgado na mídia brasileira. Este fato pode ser explicado pela ação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) ter limitado a sua dispensação a retenção de prescrição, dificultando o acesso da população.

Em recente revisão para avaliar a segurança, custo e potencial uso da NTZ para Covid-19, a análise de nove estudos clínicos demonstraram bom perfil de segurança em doses usuais. Deixa em alerta, entretanto, para a necessidade de mais evidência quanto aos efeitos hepatorenais, cardiovasculares e teratogenicidade. Considera, por sua vez, que se a eficácia da NTZ contra SARS-CoV-2 for comprovada clinicamente, pode representar uma terapia medicamentosa segura e de custo acessível<sup>41</sup>. Assim, apesar da atividade *in vitro* da NTZ contra SARS-CoV-2, são extremamente necessários mais dados, principalmente advindos de ensaios clínicos randomizados para determinar seu papel na Covid-19. Por isso, qualquer manifestação de indicação de uso de NTZ para Covid-19 não é suportada por qualquer evidência científica relevante.

## 2.4 Lopinavir/Ritonavir

O Lopinavir (LPV) é um inibidor da protease utilizado no tratamento da infecção pelo HIV/AIDS, sendo associado ao Ritonavir (RTV) como um potencializador. A protease é uma enzima essencial no processamento da poliproteína do Coronavírus e, *in vitro*, a associação Lopinavir/Ritonavir (LPV/RTV) possui atividade anti-Coronavírus. Diversos estudos demonstraram que a SARS-CoV pode ser inibida pelo (LPV) e que sua  $CE_{50}$  é aceitável, e apresentou um efeito antiviral contra o vírus SARS-CoV-2 em células Vero E6 com  $CE_{50}$  estimado em 26,63  $\mu M$ <sup>42</sup>.

O RTV, em combinação com outros medicamentos antirretrovirais, é destinado ao tratamento de infecções pelo HIV/AIDS, quando uma terapia antirretroviral for indicada com base em evidência imunológica ou clínica de progressão da doença. É um inibidor da protease do HIV e sua ação e eficácia são mantidas durante os intervalos de doses<sup>11</sup>.

A associação LPV/RTV tem por objetivo controlar a quantidade de vírus e promover a melhora do sistema de defesa imunológica do usuário, reduzindo a quantidade do vírus HIV no sangue e aumentando o número de células de defesa do organismo. Seu mecanismo de ação está relacionado à inibição da multiplicação do HIV dentro das células, impedindo a ação da enzima protease, com a formação de um vírus imaturo, não infeccioso, incapaz de entrar em outra célula para se multiplicar. O medicamento permanece em constante ação após atingir a concentração indicada no organismo<sup>11</sup>.

Em comparação com um grupo controle que recebeu apenas ribavirina,

um estudo aberto em 2004 sugeriu que a adição de LPV/RTV (400 mg e 100 mg, respectivamente) à ribavirina reduzisse o risco de resultados clínicos adversos, como a insuficiência respiratória aguda, síndrome da angústia ou morte, bem como a carga viral entre pacientes com SARS, porém a falta de randomização e outros fatores associados dificultaram a avaliação do efeito do LPV/RTV<sup>43</sup>.

Outro ensaio clínico randomizado incluiu vinte e um pacientes no grupo LPV/RTV e sete no grupo controle, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos para desfechos como taxa de alívio de tosse, febre, taxa de deterioração do estado clínico e melhora em tomografia de tórax, além de não ser observada negatificação viral. Dentre os efeitos adversos observados incluíram anorexia, perda de apetite, náusea, desconforto abdominal ou diarreia, gastrite aguda e a taxa de descontinuação com LPV/RTV foi de 13,8%<sup>44</sup>.

A recomendação fraca (nível de evidência baixa) do uso de LPV/RTV no tratamento da Covid-19 está baseada em alguns estudos importantes. Um ensaio clínico randomizado avaliou 99 pacientes no grupo LPV/RTV e 100 no grupo de terapia padrão. Pacientes em uso de medicação tiveram menor mortalidade, mas sem atingir diferença estatisticamente significativa e nem melhora clínica em 14 dias. O ensaio clínico em adultos hospitalizados com Covid-19 grave, intitulado *A trial of Lopinavir-Ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19*, observou que o tratamento com LPV/RTV não acelerou a melhora clínica, não reduziu a mortalidade, nem a detectabilidade do RNA viral. Apesar da melhora não ser clinicamente significativa, os pacientes apresentaram melhor desfecho, comparados ao grupo controle<sup>45</sup>.

## 2.5 Tocilizumabe (Anti-Interleucina-6)

A tocilizumabe, conhecida no Brasil como Actemra, é um antagonista da Interleucina 6 (IL-6), amplamente utilizada no tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide. Seus potenciais efeitos imunológicos incluem indução/expressão de células reguladoras, diminuição da expressão de citocinas pró-inflamatórias e de quimiocinas, além de aumento da expressão de genes associados à cicatrização no líquido sinovial<sup>46</sup>.

O tocilizumabe pode ser utilizado em pacientes hospitalizados graves e críticos, diagnosticados com Coronavírus, cujos marcadores de inflamação, como D-Dímero, Proteína C Reativa, Ferritina, LDH e IL-6, mediante decisão compartilhada entre médico e paciente, sendo restrita a centros com profissionais com ampla experiência, seguindo-se protocolos de pesquisa clínica, pelo menos no momento da publicação desse livro<sup>47</sup>.

Alguns dos efeitos colaterais apresentados são: infecções de vias aéreas superiores, distúrbios gastrintestinais, de pele e tecido subcutâneo, sistema nervoso,

vasculares, do sangue e do sistema linfático, do metabolismo e nutrição, além de distúrbios respiratórios, torácico e do mediastino, oftalmológicos, renais e endócrinos. O tocilizumabe também pode causar elevação leve a moderada, transitória ou intermitente, das transaminases hepáticas (AST/ALT) e, mais frequentemente, quando administrado em combinação com medicamentos potencialmente hepatotóxicos, como metotrexato, incluindo lesões hepáticas graves<sup>11</sup>.

Um estudo de série de caso incluiu 15 pacientes com alterações na tomografia de tórax, sete deles em estado grave. Dos quinze pacientes, três morreram, dois agravaram a doença, nove estabilizaram clinicamente e um apresentou melhora clínica. Houve aumento da IL-6 sérica em cinco dos pacientes com falha no tratamento, todos em estado muito grave, inicialmente, e diminuição em cinco desses pacientes após o uso de tocilizumabe<sup>48</sup>.

Em outra série de caso, com um  $n$  amostral de 21 pacientes, também com tomografia de tórax em sua totalidade e 20 deles com suporte ventilatório, observou-se que, em cinco dias, houve diminuição da necessidade de suporte ventilatório em 75% dos casos, sem registro de óbitos durante o seguimento<sup>49</sup>. Dessa forma, não foi observada efetividade da tocilizumabe em pacientes com Covid-19, sugerindo-se não utilizar tocilizumabe de rotina no tratamento da Covid-19, por possuir recomendação fraca, com nível de evidência muito baixo<sup>50</sup>.

## 2.6 Anticoagulantes

Os inibidores indiretos da trombina possuem efeito anticoagulante devido a sua interação com a Antitrombina (AT). A Heparina Não Fracionada (HNF), também conhecida como Heparina de Alto Peso Molecular (HAPM), e a heparina de baixo peso molecular (HBPM) ligam-se à trombina e aumentam a inativação do fator Xa<sup>51</sup>. Ao inativar a trombina, a heparina evita a conversão do fibrinogênio em fibrina e reduz a extensão do trombo. O efeito da heparina é aumentado pelos anti-inflamatórios não esteroidais, podendo elevar o risco de hemorragia<sup>52</sup>.

A heparina funciona como cofator para a reação antitrombina-protease, sem ser consumida. Uma vez formado o processo antitrombina-antiprotease, a heparina é liberada intacta para ligar-se novamente a outra molécula de AT. As HBPM, em comparação com a HNF, apresentam eficácia igual e maior biodisponibilidade, a partir do local de injeção subcutânea, além de necessidade de administração menos frequente (sendo suficiente a sua administração uma ou duas vezes ao dia)<sup>53</sup>.

Embora o nível de evidência seja baixo, segundo as Diretrizes para o tratamento farmacológico da Covid-19, recomenda-se a utilização profilática para tromboembolismo venoso de rotina em pacientes hospitalizados com Covid-19, não sendo indicada a utilização em dose terapêutica de rotina no tratamento da Covid-19<sup>54</sup>.

A indicação da heparina em pacientes segue a recomendação habitual, relacionados ao exame clínico e laboratorial, independente do diagnóstico de Covid-19. Vale salientar que não há indicação de uso de qualquer anticoagulante (heparina ou anticoagulantes orais) para pacientes com quadro leve e moderado de Covid-19<sup>54</sup>.

O uso da heparina ocorre porque pacientes com infecções por SARS-CoV-2 exibem um risco mais alto de eventos tromboembólicos, incluindo embolia pulmonar, sendo observado um aumento de lactato desidrogenase, d-dímero e bilirrubina, principalmente em pacientes graves<sup>55</sup>.

O aumento da incidência de trombose venosa e embolia pulmonar na Covid-19 tem levado os médicos a aumentarem a dose profilática dos anticoagulantes profilática para doses intermediárias ou terapêuticas de HBPM em pacientes em UTI ou em pacientes com altos níveis de D-dímeros ou fibrinogênio. No entanto, o benefício dessa abordagem ainda não foi confirmado e são necessários estudos que comprovem a eficácia e segurança dessas doses<sup>56</sup>.

A tromboprolifaxia deve ser prescrita durante todo o período de internação para todos os pacientes hospitalizados com Covid-19 e que não possuam contraindicação. A profilaxia deve ser mantida após a alta hospitalar para pacientes com alto risco de trombose ou para aqueles com imobilidade, a menos que haja contraindicações específicas. Os riscos e benefícios dessa abordagem devem ser reavaliados periodicamente. Vale salientar que trombocitopenia, reações de hipersensibilidade, hemorragia e febre são as principais reações adversas da heparina. É importante ressaltar que estes medicamentos possuem interações medicamentosas com estrógeno e progestina podendo reduzir o seu efeito, enquanto os Anti-Inflamatórios Não Esteroides (AINES) potencializam seu efeito, aumentando o risco de hemorragia<sup>54</sup>.

## 2.7 Corticoides

Os corticoesteroides (CT) são fármacos amplamente utilizados pelas suas conhecidas propriedades anti-inflamatórias e imunossupressoras, simulam os esteroides hormonais endógenos produzidos no córtex adrenal: o cortisol (glicocorticoide) e a aldosterona (mineralocorticoide)<sup>57,58</sup>.

Glicocorticoides (GC) são anti-inflamatórios eficazes e capazes de induzir a maturação celular (pneumócito tipo II), diferenciação celular (linhagens da crista neural) ou mesmo a morte celular por apoptose. Além disso, inibem as citocinas pró-inflamatórias, como as interleucinas IL-2 e IL-12, o Interferon Gama (IFN- $\gamma$ ) e o Fator de Necrose Tumoral (TNF- $\alpha$ ), bem como moléculas de adesão, como a lipocortina-1, Moléculas de Adesão Vascular (VCAM-1) e Moléculas de Adesão Intercelular (ICAM), ou ainda enzimas, como a Sintase Induzida pelo Óxido Nítrico

(iNOS), a Ciclooxigenase (COX-2) e a Fosfolipase A2 (PLA2)<sup>59</sup>.

Seus excelentes efeitos terapêuticos como anti-inflamatório são, frequentemente, acompanhados por efeitos colaterais, como diabetes mellitus, úlcera péptica, síndrome de Cushing com supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, osteoporose, atrofia cutânea, psicose, glaucoma, entre outras, ficando o uso dos GC limitado por estes efeitos colaterais<sup>60</sup>.

Devido ao aumento de citocinas em pacientes com Covid-19, os corticoides têm sido utilizados, embora o nível de evidência seja baixo e a recomendação fraca, segundo as Diretrizes para o tratamento farmacológico da Covid-19<sup>54</sup>.

A falta de evidências sobre a eficácia e segurança do uso de corticosteroides em pacientes com Covid-19, atrelado aos dados que contraindicam o seu uso durante as epidemias de Coronavírus passados, tem levado a OMS a afirmar que o uso de esteroides de rotina deve ser evitado, exceto quando indicados por outro motivo como exacerbação de asma ou Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), choque séptico, devendo ser analisados riscos e benefícios para os pacientes de modo individual<sup>61</sup>. Ensaios clínicos randomizados com rigorosos critérios de inclusão/exclusão, dose padronizada e duração do uso de corticosteroides são necessários para verificar a eficácia e segurança da terapia corticoesteroide em pacientes com Covid-19<sup>61</sup>.

## 2.8 Remdesivir

O remdesivir atua como um inibidor de RNA polimerase, dependente de RNA, interrompendo o processo de replicação do genoma viral, que parece escapar do processo de detecção e remoção de análogos de nucleosídeos dos Coronavírus, o que impede que os mesmos se tornem resistentes ao medicamento, mantendo a atividade antiviral do fármaco. Também há evidências que sugerem que a atividade antiviral parcial continua, mesmo com as mutações virais aumentando a fidelidade de replicação<sup>62</sup>. A segurança e a farmacocinética do Remdesivir foram avaliadas em ensaios clínicos de fase 1 de dose única e múltipla. Foram toleradas infusões intravenosas entre 3 mg e 225 mg, sem qualquer evidência de toxicidade hepática ou renal. O remdesivir demonstrou farmacocinética linear dentro deste intervalo de doses e uma meia-vida intracelular superior a 35 horas. Foram observadas elevações reversíveis nos níveis de aspartato aminotransferase e alanina transaminase após administrações de doses múltiplas. A dose atual sob investigação é uma dose única de 200 mg, seguida de infusão diária de 100 mg<sup>63</sup>.

Baseada em uma pesquisa conduzida pelo Instituto Nacional Americano de Saúde, o National Institutes of Health (NIH)<sup>64</sup>, que utilizou 1063 pacientes nos EUA, Europa e Ásia - número que pode possibilitar resultados favoráveis e realizar avaliações cientificamente adequadas sobre a eficácia do fármaco, a ANVISA



autorizou a realização de estudos clínicos com o remdesivir para o tratamento de pacientes com o novo Coronavírus em pacientes hospitalizados com pneumonia grave provocada pela Covid-19, no Brasil. Um dos grupos vai receber o remdesivir combinado ao tocilizumabe, enquanto o outro grupo terá acesso a uma combinação do remdesivir com placebo. A análise preliminar do estudo da NIH mostrou que os pacientes tratados com o remdesivir se recuperaram cerca de quatro dias antes que os demais, além de evidenciarem uma taxa de mortalidade menor. Observou-se, ainda, que quanto mais se demorava para usar o remdesivir, menos eficaz ele se apresentava, o que poderia explicar o porquê de pacientes de estudos chineses não terem efeitos benéficos com a administração da droga, em virtude de já estarem em situações mais graves da Covid-19<sup>11</sup>.

### 3 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Durante a pandemia da Covid-19, foram testadas drogas com atividade anti-inflamatórias como a hidroxicloroquina, e, outras drogas como a ivermectina. Estas drogas não se mostraram eficazes em nenhuma fase da doença. Com isso, a imunossupressão com corticoides passou a ser uma terapia elegível, com resultados ainda não animadores. Assim, há uma busca para tentar inibir a replicação viral com drogas antirretrovirais e busca diminuir a hiperinflamação com os inibidores da IL-6, bem como o uso da heparina de baixo peso molecular que em casos de trombose tem sido eficaz. O uso de medicamentos já aprovados para outras indicações clínicas virem a tratar a Covid-19 parece ser uma estratégia ideal, frente ao desenvolvimento de novos produtos. Entretanto, só é viável quando a segurança do medicamento for estabelecida, considerando as concentrações clinicamente relevantes para esta indicação.

Percebe-se que a mídia vem disseminando muitas informações científicas sem uma avaliação adequada das evidências, gerando o incentivo ao uso por automedicação. Isso tem interferido no julgamento técnico de muitos profissionais prescritores e gestores de saúde, que também imersos na urgência de encontrar mais esperança na cura, adere a tratamentos sem garantia de segurança e efetividade.

O uso compassível ou *off label* de muitos medicamentos para tentar tratar ou até prevenir a Covid-19 vem sendo realizada sob diferentes perspectivas. É necessário que os profissionais de saúde se atentem para as suas responsabilidades de monitorar reações adversas, e em caso de suspeita notificar por meio do Sistema Farmacovigilância VIGIMED/ANVISA.

Diversos artigos mostram que antigos medicamentos apresentam potencial eficácia *in vitro* contra SARS-CoV-2. Por isso, há um crescente número de pesquisas clínicas registradas para investigar o tratamento da Covid-19. Vale salientar que

1732 estudos clínicos no mundo para o tratamento de Covid-19 foram registrados no Clinical trials, sendo 47 são brasileiros.

## LISTA DE ABREVIÇÕES

AINES	Anti-inflamatórios não esteroides
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AT	Antitrombina
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
COVID-19	Doença do Coronavírus
CQ	Cloroquina
CT	Corticoesteroides
COX-2	Ciclooxigenase
ECA-2	Enzima Conversora de Angiotensina-2
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
GC	Glicocorticoides
HAPM	Heparina de alto peso molecular
HBPM	Heparina de baixo peso molecular
HCQ	Hidroxicloroquina
HNF	Heparina não fracionada
ICAM	Moléculas de adesão intercelular
IL-6	Interleucina 6
IFN- $\gamma$	Interferon gama
iNOS	Sintase induzida pelo óxido nítrico
IVN	Ivermectina
LDH	Lactato Desidrogenase
LPV	Lopinavir
MERS	Síndrome respiratória do Oriente Médio
MERS-CoV	Coronavírus da Síndrome respiratória do Oriente Médio
NIH	National Institutes of Health
NTZ	Nitazoxanida
OMS	Organização Mundial de Saúde
PLA2	Fosfolipase A2
RNA	Ácido ribonucleico

RTV	Ritonavir
SARS-CoV-2	Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave
SARS	Síndrome Respiratória Aguda Grave
TNF $\alpha$	Fator de necrose tumoral
VCAM-1	Moléculas de adesão vascular

## REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). Novel Coronavirus (2019- nCoV) Situation Report – 52. Data as reported by 12 March 2020. Available from [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/20200312-sitrep-52-covid-19.pdf?sfvrsn=e2bfc9c0\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/20200312-sitrep-52-covid-19.pdf?sfvrsn=e2bfc9c0_2) Accessed on 12 March 2020. 2.
2. Perrella A *et al.* Editorial – Novel Coronavirus 2019 (Sars-CoV2): a global emergency that needs new approaches? *Eur Rev Med Pharmaco.* 2020; 24:2162-2164.
3. Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology.* 2018; 23: 130–137.
4. Drosten C *et al.* Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 2003; 348: 1967–1976.
5. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med* 2012; 367: 1814–1820.
6. Cao B *et al.* A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe covid-19. *N Engl J Med.* 2020.
7. Wang M *et al.* Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020; 30: 269-71.
8. Plantone D, Koudriavtseva T. Current and Future Use of Chloroquine and Hydroxychloroquine in Infectious, Immune, Neoplastic, and Neurological Diseases: A Mini-Review. *Clin Drug Investig.* 2018; 38: 653-671.
9. Balevic SJ *et al.* Pharmacokinetics of Hydroxychloroquine in Pregnancies with Rheumatic Diseases. *Clin Pharmacokinet.* 2019; 58: 525-533.
10. Chang R, Sun W. Repositioning Chloroquine as Ideal Antiviral Prophylactic against COVID-19 – Time is Now. Preprints. 2020.
11. Anvisa. Ministério da Saúde, Brasília. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/>>. Acesso em 15 de jul. de 2020.
12. Tsiang H, Superti F. Ammonium chloride and chloroquine inhibit rabies virus infection in neuroblastoma cells. *Arch Virol.* 1984; 81: 377-382.
13. Kronenberger P, Vrijnsen R, Boeyé A. Chloroquine induces empty capsid formation during poliovirus eclipse. *J Virol.* 1991; 65: 7008-7011.

14. Tsai WP *et al.* Inhibition of human immunodeficiency virus infectivity by chloroquine AIDS Res Hum Retroviruses. 1990; 481-489.
15. Romanelli F, Smith KM, Hoven AD. Chloroquine and hydroxychloroquine as inhibitors of human immunodeficiency virus (HIV-1) activity Curr Pharm Des. 2004; 10: 2643-2648.
16. Superti F *et al.* The effect of lipophilic amines on the growth of hepatitis A virus in Frp/3 cells. Arch Virol. 1987; 96: 289-296.
17. Bishop NE. Examination of potential inhibitors of hepatitis A virus uncoating Intervirology. 1998; 41: 261-271.
18. Mizui Tet *al.* Inhibition of hepatitis C virus replication by chloroquine targeting virus-associated autophagy. J Gastroenterol. 2010; 45: 195-203.
19. Shibata M *et al.* Mechanism of uncoating of influenza B virus in MDCK cells: action of chloroquine. J Gen Virol. 1983; 64: 1149-1156.
20. Ooi EE *et al.* In vitro inhibition of human influenza A virus replication by chloroquine. Virol J. 2006; 3: 39.
21. Lamballerie X *et al.* On Chikungunya acute infection and chloroquine treatment. Vector Borne Zoonotic Dis. 2008; 8: 837-840.
22. Farias KJ *et al.* Chloroquine interferes with dengue-2 virus replication in U937 cells. Microbiol Immunol. 2008; 58: 318-326.
23. Delvecchio R *et al.* Chloroquine, an endocytosis blocking agent, inhibits Zika virus infection in different cell models. Viruses. 2016; 8: E322.
24. Dowall SD *et al.* Chloroquine inhibited Ebola virus replication in vitro but failed to protect against infection and disease in the in vivo guinea pig model. J Gen Virol. 2015; 96: 3484-3492.
25. Kouroumalis EA, Koskinas J. Treatment of chronic active hepatitis B (CAH B) with chloroquine: a preliminary report. Ann Acad Med Singapore. 1986; 15: 149-152.
26. Koyama AH, Uchida T. Inhibition of multiplication of herpes simplex virus type 1 by ammonium chloride and chloroquine. Virology. 1984; 138: 332-335.
27. Keyaerts E *et al.* Antiviral activity of chloroquine against human coronavirus OC43 infection in newborn mice Antimicrob Agents Chemother. 2009; 53: 3416-3421.
28. Blau DM, Holmes KV. Human Coronavirus HCoV-229E Enters Susceptible Cells via the Endocytic Pathway. In: Lavi E., Weiss S.R., Hingley S.T. (eds) The Nidoviruses. Advances in Experimental Medicine and Biology, vol 494. Springer, Boston, MA, 2001.
29. Devaux CA *et al.* New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? Int. J. Antimicrob. Agents. 2020.

30. Yao X *et al.* In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Arch. Clin. Infect. Dis.*. 2020; 37.
31. Saqrane S, El Mhammedi MA. Review on the global epidemiological situation and the efficacy of chloroquine and hydroxychloroquine for the treatment of COVID-19. *New Microbes New Infect.* 2020; 35: 100680.
32. Fantini J *et al.* Structural and molecular modelling studies reveal a new mechanism of action of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 infection. *Int J Antimicrob Agents.* 2020; 55(5):105960.
33. Caly L *et al.* The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* 2020.
34. Schmith VD, Zhou J, Lohmer LR. The Approved Dose of Ivermectin Alone is not the Ideal Dose for the Treatment of COVID-19. *Clin. Pharm. Therap.* 2020
35. Patri A, Fabbrocini G. Hydroxychloroquine and ivermectin: a synergistic combination for COVID-19 chemoprophylaxis and/or treatment? *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020.
36. Patel, A, Desai S. Ivermectin in COVID-19 Related Critical Illness. Disponível em: <[https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=3570270](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3570270)>. Acesso em: 20 abr. 2020.
37. Rossignol J-F. Nitazoxanide, a new drug candidate for the treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Infect Public Health.* 2016; 9 (3): 227–30.
38. Cao J, Forrest JC, Zhang X. A screen of the NIH Clinical Collection small molecule library identifies potential anti-coronavirus drugs. *Antiviral Res.* 2015; 114:1–10.
39. Haffizulla J *et al.* Effect of nitazoxanide in adults and adolescents with acute uncomplicated influenza: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b/3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2014; 14 (7): 609-618.
40. Gamino-Arroyo AE *et al.* Efficacy and Safety of Nitazoxanide in Addition to Standard of Care for the Treatment of Severe Acute Respiratory Illness. *Clin Infect Dis.* 2019; 69 (11): 1903-1911.
41. Pepperrell T *et al.* Review of safety and minimum pricing of nitazoxanide for potential treatment of COVID-19, *J. Virus Erad.* 2020; 6 (2): 52–60.
42. Choy KT *et al.* Remdesivir, lopinavir, emetina e homoharringtonina inibem a replicação de SARS-CoV-2 in vitro. *Pesquisa antiviral.* 2020; 178: 104786-104786.
43. Chu C *et al.* Papel do lopinavir / ritonavir no tratamento da SARS: achados virológicos e clínicos iniciais. *Thorax.* 2004; 59: 252 - 256.
44. Li Y *et al.* An exploratory randomized, controlled study on the efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol treating adult patients hospitalized with mild/moderate COVID-19 (ELACOI). *medRxiv.* 2020.

45. Cao B. *et al.*, A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. N. Engl. J. Med. 2020.
46. Scott LJ. Tocilizumab: uma revisão sobre artrite reumatóide [correção publicada aparece em Drugs. 19 de dezembro de 2017;:]. Drogas. 2017; 77 (17): 1865-1879.
47. Capra R *et al.* Impact of low dose tocilizumab on mortality rate in patients with COVID-19 related pneumonia. Eur. J. Intern. Med. 2020.
48. Luo P *et al.* Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. J. Med. Virol. 2020.
49. Xu X *et al.* Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. Proc Natl Acad Sci. 2020.
50. Cortegiana A *et al.* Rationale and evidence on the use of tocilizumab in COVID-19: a systematic review. Pulmonology. 2020.
51. Spadarella G *et al.* From unfractionated heparin to pentasaccharide: Paradigm of rigorous science growing in the understanding of the in vivo thrombin generation. Blood Reviews. 2020; 39.
52. Katzung BG, Trevor AJ. Farmacologia: Básica e Clínica. 13ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2017.
53. Brunton L. As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman. 13ª ed. Rio de Janeiro: MCGRAW-HILL. 2019.
54. Falavigna M *et al.* Diretrizes para o tratamento farmacológico da COVID-19. Consenso da Associação de Medicina Intensiva Brasileira, da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Rev Bras Ter Intensiva. 2020; 32 (2): 166-196
55. Paar V *et al.* Anti-coagulation for COVID-19 treatment: both anti-thrombotic and anti-inflammatory? J. Thromb. 2020.
56. Orsi FA *et al.* Guidance on diagnosis, prevention and treatment of thromboembolic complications in COVID-19: a position paper of the Brazilian Society of Thrombosis and Hemostasis and the Thrombosis and Hemostasis Committee of the Brazilian Association of Hematology, Hemotherapy and Cellular Therapy. Hematol Transfus Cell Ther. 2020.
57. Patrício JP *et al.* Osteoporose Induzida por Corticóides. Arq Med. 2006; 20: 173-178.
58. Longui CA. Corticoterapia: minimizando efeitos colaterais. J Pediatr. 2007; 83 (5): S163-S171.
59. Schacke H, Docke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. Pharmacol Ther. 2002; 96: 23-43.

60. World Health Organization (WHO), 2020. Coronavirus Disease (COVID-19) Situation Dashboard. (Accessed June 28, 2020).
61. Yang JW *et al.* Corticosteroid administration for viral pneumonia: COVID-19 and beyond. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020.
62. Susan Amirian E, Julie K. Levy. Current knowledge about the antivirals Remdesivir (GS-5734) and GS-441524 as therapeutic options for coronaviruses. *One Health.* 2020; 9.
63. Sanders JMet *al.* Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). A Review. *JAMA.* 2020.
64. National Center for Biotechnology Information. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/121304016>>. Acesso em: 22/07/2020.

# CAPÍTULO 11

## REABILITAÇÃO EM TEMPO DE PANDEMIA: NOVAS FERRAMENTAS PARA O CUIDADO E A EXPERIÊNCIA DE TERAPEUTAS OCUPACIONAIS

*Data de aceite: 01/09/2020*

**Flávia Calheiros da Silva**

**Emanuele Mariano de Souza Santos**

**David dos Santos Calheiros**

### 1 | INTRODUÇÃO

Com o advento da pandemia do novo Coronavírus, os serviços de reabilitação sofreram mudanças e o uso das tecnologias de informação e comunicação apresentaram-se como alternativas possíveis para a continuidade do cuidado em saúde da população com deficiência no Brasil.

Não obstante, os desafios para a reabilitação à distância da pessoa com deficiência são inúmeros, marcados tanto pela escassez de recursos tecnológicos quanto pela falta de instrução especializada para utilizá-los, tanto pelos usuários e profissionais, como também por familiares ou responsáveis. Somase a esses fatores, o fato de que o contexto atual da doença causada pelo novo coronavírus (Covid-19) está causando drásticas mudanças no cotidiano das pessoas em todo o mundo<sup>1</sup>.

Neste capítulo, foi realizada uma revisão da literatura acerca da reabilitação em tempo de pandemia. Inicialmente, contextualizou-se a reabilitação no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Em seguida, descreveu-se como os conselhos profissionais têm se organizado

para pensar a prática e o uso de novas ferramentas para o cuidado da pessoa com deficiência, a fim de possibilitar a manutenção e/ou a melhora do desempenho ocupacional dos usuários, evitando assim o agravamento dos problemas de saúde. Por fim, destaca-se a experiência de um Centro Especializado em Reabilitação (CER) no atendimento dos serviços de terapia ocupacional à distância ao público infantil.

### 2 | A REABILITAÇÃO NO ÂMBITO DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

A Política Nacional de Saúde da Pessoa com Deficiência estabeleceu diretrizes visando à readequação dos programas e projetos para que estes favoreçam a promoção da qualidade de vida, assistência integral à saúde, organização e funcionamento dos mecanismos de informação às pessoas com deficiência<sup>2</sup>.

O Direito à Saúde integral das pessoas com deficiência também é assegurado por meio da Lei Brasileira de Inclusão ou Estatuto da Pessoa com Deficiência, no qual há garantia em todos os níveis de complexidade no âmbito do SUS com acesso universal e igualitário<sup>3</sup>.

No ano de 2012, foi instituída a Rede de Cuidados à Pessoa com Deficiência, visando ampliar e diversificar os serviços de saúde no SUS destinados ao cuidado das pessoas com deficiência. Essa Rede é composta pela Atenção



Básica, Atenção Especializada em Reabilitação Auditiva, Física, Intelectual, Visual, Ostomia e Múltiplas Deficiências e Atenção Hospitalar e de Urgência e Emergência<sup>4</sup>.

Dentre os componentes da Atenção Especializada, os CER tornam-se referência para a rede de atenção à saúde, para o cuidado e proteção dos usuários, familiares e acompanhantes nos processos de reabilitação. São pontos de atenção ambulatorial especializada em reabilitação que realizam diagnóstico, tratamento, concessão, adaptação e manutenção de Tecnologia Assistiva e podem estar organizados em CER II, CER III e CER IV<sup>5</sup>.

O CER presta assistência especializada às pessoas com deficiência, sendo referência em habilitação/reabilitação. Conta com o apoio de uma equipe mínima capacitada e qualificada, composta por profissionais da medicina, fisioterapia, terapia ocupacional, fonoaudiologia, assistência social e enfermagem<sup>5</sup>.

Com o apoio de uma equipe multiprofissional, a reabilitação visa não somente recuperar, mas também (re)integrar o indivíduo à sociedade por meio de um processo dinâmico e global<sup>6</sup>. Para tanto, o cuidado em reabilitação envolve além do uso de equipamentos e técnicas aplicadas nos serviços de saúde, orientações e modificações que devem ser inseridas no cotidiano do indivíduo para melhorar sua participação em atividades significativas.

### **3 | NOVAS FERRAMENTAS DE CUIDADO OU NOVO OLHAR PARA O CUIDADO NA REABILITAÇÃO?**

Com o advento da Pandemia da Covid-19 e seu alto índice de transmissão de pessoa para pessoa, muitos serviços de saúde, tais como os de reabilitação, tiveram que suspender suas atividades presenciais para promover o distanciamento físico e evitar o contágio, como também reorganizar seus protocolos de atendimentos em consonância com as determinações das autoridades sanitárias vigentes. Dessa forma, o uso das tecnologias tem sido amplamente utilizado pela população em geral e pelos profissionais de saúde nos níveis da atenção primária e secundária e, neste último, os CER estão incluídos.

O *home-office*, considerado anteriormente como uma exceção, pode ser hoje uma alternativa para muitos profissionais de saúde. Dessa forma, algumas áreas da saúde poderão ser mais acessadas nesta modalidade por meio do teleatendimento ou telemedicina, requerendo a necessidade de investimento nessa área<sup>6</sup>.

Práticas regulares de iniciativas de telessaúde vêm ganhando o apreço de profissionais de saúde e pacientes. Além do desenvolvimento tecnológico crescente, a exemplo dos hospitais privados de grande porte, a ampliação de pesquisas e as experiências internacionais exitosas em teleconsulta médica<sup>7</sup>.

Telessaúde é o uso de tecnologias de informação e comunicação (TIC) como

meio de prestação de serviços relacionados com saúde quando o prestador e o cliente estão em diferentes localizações físicas<sup>8</sup>.

A telessaúde pode ser aplicada em diversos campos de atuação tais como: teleconsultoria, telediagnóstico, telemonitoramento, teleconsulta entre outras. A teleconsultoria se dá por meio da consulta entre profissionais da área da saúde visando o esclarecimento de dúvidas relacionadas aos processos de trabalho. O telediagnóstico é utilizado para apoiar o processo de diagnóstico. O telemonitoramento é o acompanhamento a distância de parâmetros de saúde de um paciente. A teleconsulta é a realização de consulta médica ou de outro profissional de saúde à distância por meio da TIC<sup>9</sup>.

Essas práticas têm ganhado destaque na atualidade, mas seu surgimento não é tão recente. No Brasil, seu desenvolvimento foi marcado por iniciativas isoladas nas décadas de 1980 e 1990, porém foi no ano de 2005 que o Ministério da Saúde apresentou esforços mais concretos<sup>(7)</sup>. Um Projeto Piloto Nacional de Telessaúde Aplicado a Atenção Primária foi instituído no ano de 2007<sup>10</sup>. Em 2011, o programa foi redefinido e ampliado<sup>11</sup> através da Portaria nº 2.546, de 27 de outubro de 2011<sup>12</sup>.

Por meio de resoluções, os conselhos de classe dos profissionais da saúde têm regulamentado a prática de atendimento com uso das TICs. A telemedicina foi regulamentada no ano de 2002<sup>13</sup> e vem sendo discutida<sup>14,15</sup> ao longo desses anos como forma de prestação de serviços médicos mediados por tecnologia para fins de assistência, educação, pesquisa, prevenção de doenças e lesões e promoção de saúde, podendo ocorrer de forma síncrona (online) ou assíncrona (offline). A Resolução nº 2.227, de 13 de dezembro de 2018, descreve formas diferentes de atendimento: teleorientação, no qual o médico oferece informações sobre sintomas, avalia e define condutas para atendimento presencial; o telemonitoramento, no qual ocorre o acompanhamento remoto dos pacientes que já estavam sendo atendidos; e teleinterconsulta, que envolve a discussão entre os médicos. Ainda permite a realização de telediagnóstico, telecirurgia e teleconferência<sup>14</sup>.

Recentemente, os profissionais fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais foram autorizados a realizarem atendimentos não presenciais nas modalidades de teleconsulta, teleconsultoria e telemonitoramento por meio da Resolução nº 516, de 20 de março de 2020, publicada pelo COFFITO – Conselho Federal de Fisioterapia e Terapia Ocupacional diante da Pandemia da Covid-19 (classificada pela Organização Mundial de Saúde - OMS - em 11 de março do vigente ano)<sup>16</sup>.

A Resolução nº 516 conceitua a Teleconsulta como consulta clínica registrada e realizada pelo fisioterapeuta ou terapeuta ocupacional à distância; Telemonitoramento como acompanhamento à distância, quando o paciente é previamente atendido na modalidade presencial, por meio da utilização de aparelhos tecnológicos, sendo realizado de forma síncrona (tempo real) ou

assíncrona, permitindo encontro presencial para reavaliação, se julgar necessário; e Teleconsultoria como comunicação registrada e realizada entre profissionais, gestores e outros interessados da área da saúde, fundamentada em evidências clínico-científicas e em protocolos disponibilizados pelo Ministério da Saúde e pelas Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde, objetivando prover informações e esclarecimentos sobre procedimentos clínicos, ações de saúde e questões relativas ao processo de trabalho<sup>16</sup>. O documento estabelece que o profissional tem autonomia e independência para determinar a modalidade de assistência dos seus pacientes, pautado sob as evidências científicas, a segurança do paciente e preceitos ético-profissionais.

O Conselho Federal de Fonoaudiologia (CFFa) também publicou, em 17 de março de 2020, a CFFa nº 18-B, que trata da liberação da teleconsulta e telemonitoramento temporária nos meses de março e abril do mesmo ano, utilizando tecnologias de informação e comunicação que atendam a parâmetros de verificação, confidencialidade e segurança reconhecidos e adequados, diante da pandemia da Covid-19<sup>17</sup>. Em 23 de abril de 2020, foi publicada a Recomendação CFFa nº 20 que dispõe sobre a *Telefonaudiologia* durante a crise causada pelo coronavírus (SARS-Cov-2); e conceitua Telemonitoramento como o monitoramento de parâmetros de saúde e/ou doença de clientes por meio das (TICs, através das quais esse procedimento pode incluir a coleta de dados clínicos e a transmissão, o processamento e o manejo destes por um profissional de saúde, utilizando-se de sistema eletrônico; e Teleconsulta a consulta/sessão fonoaudiológica, mediada por tecnologias, com fonoaudiólogo e cliente localizados em diferentes espaços geográficos<sup>18</sup>.

No campo da reabilitação, o uso das TICs por profissionais desta área a fim de prestar e apoiar serviços de reabilitação é chamada de telerreabilitação (TR). Trata-se de um recurso relativamente novo e em desenvolvimento dentro da telessaúde, que inclui avaliação, monitoramento, intervenção, supervisão, educação, consulta e aconselhamento<sup>19</sup>. Inicialmente, foi desenvolvida para cuidar dos pacientes internados, que eram transferidos para casa, visando reduzir o tempo e os custos da hospitalização<sup>20</sup>.

A TR inclui ainda a aplicação de serviços de prevenção, diagnóstico e terapêutica por via bidirecional de telecomunicações interativa. No Brasil, há poucas evidências sobre sua aplicabilidade, principalmente no âmbito do SUS, haja visto a baixa produção científica sobre o tema.

Em um estudo de revisão foi possível identificar a aplicação dos programas de telessaúde e telerreabilitação<sup>21</sup>. Nos artigos analisados por esta revisão, foi observado o uso da telessaúde e TR para avaliação à distância, prescrição de cadeira de rodas, monitoramento a distância, TR e o uso da telessaúde para

educação a distância.

Outro estudo de revisão sistemática<sup>22</sup> buscou conhecer as iniciativas de telessaúde nas práticas de TR com crianças, onde observou-se uma efetiva e viável estratégia nessa faixa etária, porém com poucos estudos e todos internacionais. Dentre os recursos utilizados para prestação do serviço, foi observado o uso da internet através de websites, softwares e e-mail para comunicação, como também outros recursos para implementação dos programas de TR como telefone, vídeos e gravação de áudios.

Com relação às ferramentas utilizadas, um estudo avaliou seu uso na TR nos serviços de Terapia Ocupacional que atendem pacientes com sequelas pós-AVC<sup>23</sup>. Foi observado que os pacientes participantes não tiveram dificuldade no uso da ferramenta utilizada além de se mostrarem satisfeitos. Os terapeutas apontaram facilitação no processo de reabilitação com maior adesão às orientações, monitoramento e motivação na terapia. Discutiu ainda a importância da avaliação das habilidades do paciente para uso, uso de tecnologias de uso prévio do paciente, avaliação de sua rotina e hábitos de vida no momento da escolha da ferramenta.

Na pesquisa de Kn e Fong<sup>24</sup>, que teve a finalidade de rever as evidências atuais para aplicação da TR na prática da terapia ocupacional nos últimos 10 anos, foram identificados 15 estudos que evidenciaram efeitos terapêuticos positivos do uso da TR na prática da terapia ocupacional, mas sem comprovação se é mais eficaz que a presencial nem sobre seus efeitos a longo prazo. Dentre os recursos utilizados na TR, apenas dois estudos utilizaram smartphones. O estudo concluiu que a TR favorece o vínculo sendo um modelo alternativo da prestação de serviço da terapia ocupacional.

A TR é um serviço que apresenta vantagens e desvantagens. Dentre os pontos positivos estão o fornecimento de intervenções de reabilitação remotamente, dando continuidade aos cuidados, diminuindo as viagens de pacientes que residem em locais distantes dos centros de reabilitação, suporte clínico especializado nas comunidades locais. Já as desvantagens incluem: dificuldade que o usuário pode encontrar com o equipamento, problemas cognitivos, motores e social. Dessa forma, a escolha da tecnologia a ser utilizada deve considerar a necessidade e condições dos usuários<sup>19</sup>.

## **4 I REABILITAÇÃO INFANTIL À DISTÂNCIA POR TERAPEUTAS OCUPACIONAIS**

A partir das orientações da OMS e de Decretos Governamentais quanto ao distanciamento físico, serviços de saúde viram-se obrigados a suspender seus atendimentos presenciais. Dessa forma, usuários que mantinham uma rotina de atendimento semanal, tal como o público-alvo do CER, que inclui pessoas com

deficiência física, intelectual, visual e auditiva, necessitaram interromper suas terapias na modalidade presencial.

No Brasil, a partir da Resolução nº 516 do COFFITO e da CFFa nº 18-B do CFF, terapeutas ocupacionais, fisioterapeutas e fonoaudiólogos foram autorizados a realizar o acompanhamento dos usuários à distância por meio de teleconsulta e telemonitoramento<sup>16, 17</sup>.

Assim, visando atender as necessidades de assistência dos usuários, um CER, localizado na região Nordeste do Brasil, orientou aos profissionais da reabilitação (de fonoaudiologia, terapia ocupacional, fisioterapia e psicologia) a prestarem atendimento via telemonitoramento aos usuários já cadastrados no serviço – podendo este ocorrer no modo síncrono ou assíncrono dependendo da necessidade.

Vale destacar que o CER é vinculado a uma Instituição de Ensino Superior pública e os atendimentos de reabilitação prestados aos usuários são acompanhados por estudantes dos cursos de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional em atividades de estágio obrigatório e atividades práticas supervisionadas por técnicos do serviço e professores. Contudo, no contexto da pandemia, a participação dos estudantes foi interrompida com a suspensão das aulas e estágios.

Dada essa situação, os atendimentos seguiram sendo executados pelos profissionais técnicos e os usuários acompanhados por estes. Assim, o serviço da reabilitação infantil passou por ajustes e sem a participação dos estudantes.

Dentre as TIC que o CER dispõe para prestar o serviço de TR pelos profissionais técnicos, apenas o telefone é acessível. Ainda conta com computador (sem câmera integrada) na maioria das salas de atendimento, com acesso ao sistema do serviço e restrição para utilização de redes sociais ou aplicativos para comunicação. Isso implica que os profissionais usem seus recursos tecnológicos pessoais (celulares e computadores) para prestarem o atendimento da TR.

Dentre os recursos tecnológicos descritos na literatura utilizados na TR, destacam-se *websites*, softwares e e-mail, além de telefone, vídeos, gravações de áudio<sup>22</sup>.

No setor de Terapia Ocupacional infantil do CER, os profissionais realizaram contato inicial com os familiares das crianças atendidas para esclarecer sobre a nova modalidade de atendimento. O equipamento utilizado era o aparelho telefônico, smartphone e a ferramenta de aplicativo de mensagens e vídeos *WhatsApp*. Os usuários e familiares acompanhados apresentam características diversas com relação aos diagnósticos clínicos das crianças, condições socioeconômicas e educacionais dos familiares. Alguns casos demandam de intervenções que requerem habilidades técnicas, das quais os familiares podem ter dificuldade para executar em casa.

Em relação às intervenções em terapia ocupacional por meio da TR, é importante considerar alguns fatores, tais como: disponibilidade e opções de tecnologia para o profissional e cliente; segurança, eficácia, sustentabilidade e qualidade das intervenções fornecidas exclusivamente nesta modalidade ou combinadas em na modalidade presencial; a escolha do cliente em receber intervenções via TR; os resultados do cliente; a percepção do cliente sobre qualidade de vida e serviços fornecidos<sup>25</sup>.

Dentre as ações desenvolvidas no setor de terapia ocupacional Infantil do CER, a partir das características dos usuários e familiares, foram ofertados materiais educativos com orientações gerais quanto à estruturação da rotina durante este período de pandemia, conteúdos sobre o brincar e brincadeiras e opções de atividades e recursos viáveis para serem utilizados no domicílio a partir das necessidades das crianças.

Além da construção de materiais educativos, ocorreram acompanhamentos por meio de contato telefônico ou aplicativo de mensagens com frequência semanal, para verificar as dificuldades enfrentadas no momento atual e pensar em estratégias para minimizar seus efeitos. O telemonitoramento teve também o objetivo de dar continuidade ao planejamento terapêutico já estabelecido anteriormente, favorecendo o desempenho ocupacional das crianças no ambiente natural domiciliar. As famílias possuem uma valiosa participação na maximização das oportunidades de aprendizagem e desenvolvimento, com grande potencial na promoção do cuidado e do desempenho ocupacional infantil nos contextos naturais da criança<sup>26</sup>.

A TR vem sendo utilizada por profissionais terapeutas ocupacionais com objetivos específicos na área infantil. Na literatura científica, é possível perceber a utilização da TR como ferramenta colaborativa para melhorar programas domiciliares com pais de crianças com Transtorno do Espectro Autista (TEA), buscando melhorar as estratégias terapêuticas para abordar a modulação sensorial em ambientes naturais, fornecendo oportunidades para os pais fazerem perguntas, revisarem técnicas sensoriais e compreenderem o raciocínio do terapeuta<sup>27</sup>.

Pesquisa recente buscou descrever a atuação do terapeuta ocupacional no Telemonitoramento durante a pandemia da Covid-19, por meio da implementação de um programa de dieta sensorial no domicílio pelas cuidadoras das crianças com TEA<sup>28</sup>. O telemonitoramento foi estruturado no modo assíncrono com vídeos diários, ficha de registro das atividades realizadas e no modo síncrono uma vez por semana com duração de 60 minutos com a genitora e familiares. A pesquisa constatou que a implementação da dieta sensorial por meio do telemonitoramento é possível de ocorrer e que contribui na auto-regulação do comportamento da criança com TEA<sup>28</sup>.

Os profissionais de terapia ocupacional também podem usar o telemonitoramento como parte da TR para monitorar adesão do cliente a programas

de intervenção e acompanhar progressos. A exemplo, profissionais de terapia ocupacional podem utilizar a tecnologia de análise e relatórios de auto-monitoramento (SMART) para monitorar o desempenho ocupacional de um cliente na casa e na comunidade. Essas Tecnologias SMART permitem que o profissional de terapia ocupacional forneça serviços em ambientes variados e compreendam as ocupações da vida real e os desafios de desempenho do cliente planejando intervenções adequadas. Assim, podem adaptar acomodações ambientais para clientes com limitações físicas ou desenvolver tecnologias de sinalização individualizada para clientes com problemas cognitivos favorecendo uma vida mais independente<sup>25</sup>.

Alguns entraves foram observados durante esse processo de trabalho, tais como: dificuldade em realizar contato com os cuidadores/criança por mudança no número do telefone, falta de demanda ou retorno às solicitações das terapeutas e, nesse ponto, alguns responsáveis relataram dificuldades de ordem familiar, socioeconômica ou interesse para pôr em prática o que era informado ou orientado, escassez de recursos, expertise técnica e infraestrutura. Dentre as facilidades, foi observada maior participação dos cuidadores no cotidiano da criança, implementação de programa domiciliar, maior conhecimento dos terapeutas sobre o contexto real da criança.

Outra problemática observada foi com relação à falta de orientação a nível macro, meso, micro e local sobre a prática da telessaúde e/ou TR. Assim como os usuários, os profissionais desenvolveram suas práticas sem capacitação e recursos apropriados, tendo que aprender durante o processo. E embora estivesse vinculada a uma Universidade, não houve aproximação dos cursos que desenvolvem suas atividades de ensino para pensar ou orientar sobre essa modalidade de atendimento.

A consolidação e a implementação da telessaúde nos serviços de saúde do país, incluindo os serviços especializados, esbarram em dificuldades como a escassez de recursos, instalações físicas inadequadas e insuficiência de equipamentos<sup>29</sup>.

## 5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

As práticas de telessaúde e TR estão em crescente avanço necessitando de aprimoramento e incentivo para serem implementadas nos serviços de reabilitação do SUS. É preciso pensar sobre o uso permanente dessa modalidade de assistência no cuidado em Reabilitação no SUS, pois podem complementar o acompanhamento tradicional, ampliando o cuidado ao usuário principalmente em locais onde o acesso aos CER é restrito. Podem ainda colaborar no cuidado integral às pessoas com deficiência facilitando a comunicação entre os profissionais da atenção primária e os profissionais da Reabilitação, promovendo uma atenção integral e compartilhada

do cuidado.

## LISTA DE ABREVIATURAS

CER	Centro Especializado em Reabilitação
CFFa	Conselho Federal de Fonoaudiologia
COFFITO	Conselho Federal de Fisioterapia e Terapia Ocupacional
Covid-19	Doença pelo coronavírus 2019 (do inglês "Coronavirus Disease 2019")
OMS	Organização Mundial de Saúde
SMART	Tecnologia de Análise e Relatórios de Auto-Monitoramento
SUS	Sistema Único de Saúde
TEA	Transtorno do Espectro Autista
TIC	Tecnologias de informação e comunicação
TR	Telerreabilitação

## REFERÊNCIAS

1. da Silva TR, Mariotti MC BA. Aprendendo a lidar com as mudanças de rotina devido ao Covid-19: orientações práticas para rotinas saudáveis. Rev Interinst Bras Ter Ocup Rio Janeiro. 2020;4(3):519–518.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Instituiu a Política Nacional de Saúde da Pessoa com Deficiência. [acesso em 2020 jul. 30]. [acesso em 2020 jul. 30]. Disponível em: [http://bvmsms.saude.gov.br/bvms/saudelegis/gm/2002/prt1060\\_05\\_06\\_2002.html](http://bvmsms.saude.gov.br/bvms/saudelegis/gm/2002/prt1060_05_06_2002.html).
3. Brasil. Presidência da República. Lei nº 13.146, de 6 de julho de 2015. Institui a Lei Brasileira de Inclusão da Pessoa com Deficiência (Estatuto da Pessoa com Deficiência). [acesso em 2020 jul. 30].
4. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 793, de 24 de abril de 2012. Institui a Rede de Cuidados à Pessoa com Deficiência no âmbito do Sistema Único de Saúde. [acesso em 2020 jul. 30]. Disponível em: [\\_ https://bvmsms.saude.gov.br/bvms/saudelegis/gm/2012/](https://bvmsms.saude.gov.br/bvms/saudelegis/gm/2012/)
5. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 835, de 25 de abril de 2012. Institui incentivos financeiros de investimento e de custeio para o Componente Atenção Especializada da Rede de Cuidados à Pessoa com Deficiência no âmbito do Sistema Único de Saúde. [acesso em 2020 jul. 30]. Disponível em: [\\_ http://bvmsms.saude.gov.br/bvms/saudelegis/gm/2012/prt0835\\_25\\_04\\_2012.html](http://bvmsms.saude.gov.br/bvms/saudelegis/gm/2012/prt0835_25_04_2012.html)
6. Veloso HM, Dias SC, Perez F, Franco AG, Carvahho GA et al. Cenários e perspectivas: uma análise estratégica do contexto atual e suas implicações na área dos empreendimentos de saúde. InterAm J Med Health. 2020; 3: 01-05.
7. Catapan SC CM. Teleconsulta: uma Revisão Integrativa da Interação Médico-Paciente Mediada pela Tecnologia. Revista brasileira de educação médica. Brasília. 2020; 44 (1): 01-13.



8. Omura KM, Carreteiro G. World Federation of Occupational Therapist—WFOT. Declaração de Posição Telessaúde. Rev. Interinst. Bras. Ter. Ocup. Rio de Janeiro. 2020; v.4(3): 416-421.
9. Caetano R, Silva AB, Guedes ACCM, Paiva CCN, Ribeiro GR, Santos DL, et al. Desafios e oportunidades para telessaúde em tempos da pandemia pela COVID-19: uma reflexão sobre os espaços e iniciativas no contexto brasileiro. Cad. Saúde Pública. Rio de Janeiro. 2020; 36(5): 01-16.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 35, de 4 de janeiro de 2007. Institui, no âmbito do Ministério da Saúde, o Programa Nacional de Telessaúde. Revogada pela PRT GM/MS nº 402 de 24.03.2010. [acesso em 2020 jul. 31]. Disponível em: [\\_ http://bvsmms.saude.gov.br](http://bvsmms.saude.gov.br).
11. Nilson LG, Maeyama MA, Dolny LL, Boing AF, Calvo MCM. Telessaúde: da implantação ao entendimento como tecnologia social. Rev Bras Tecnol Soc. Itajaí. 2018; 5(1): 33-47.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.546 de 27 de outubro de 2011. R. Redefine e amplia o Programa Telessaúde Brasil, que passa a ser denominado Programa Nacional Telessaúde Brasil Redes (Telessaúde Brasil Redes). [acesso em 2020 jul. 31]. Disponível em: [\\_ https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt2546\\_27\\_10\\_2011](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt2546_27_10_2011).
13. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM nº 1.643/2002, de 26 de agosto de 2002. Define e disciplina a prestação de serviços através da Telemedicina. [acesso em 2020 jul. 31]. Disponível em: [\\_ https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/resolucoes/BR](https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/resolucoes/BR).
14. Conselho Federal de Medicina. Resolução nº 2.227, DE 13 DE DEZEMBRO DE 2018. Define e disciplina a telemedicina como forma de prestação de serviços médicos mediados por tecnologias. [acesso em 2020 jul. 31]. Disponível em: [\\_ http://www.in.gov.br/materia/](http://www.in.gov.br/materia/).
15. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM nº 2.228/2019, de 06 de março de 2019. Define e disciplina a telemedicina como forma de prestação de serviços médicos mediados por tecnologias, e restabelece expressamente a vigência da Resolução CFM nº 1.643/2002. [acesso em 2020 jul. 31]. Disponível em: [\\_ https://www.sbhci.org/conselho-federal-de-medicina](https://www.sbhci.org/conselho-federal-de-medicina).
16. Conselho Federal de Fisioterapia e Terapia Ocupacional. Resolução nº 516 de 20 de março de 2020. Dispõe sobre a suspensão temporária do Artigo 15, inciso II e Artigo 39 da Resolução COFFITO nº 424/2013 e Artigo 15, inciso II e Artigo 39 da Resolução COFFITO nº 425/2013. [acesso em 2020 jul. 31]. Disponível em: [\\_ https://www.coffito.gov.br/nsite/?p=15825](https://www.coffito.gov.br/nsite/?p=15825).
17. Conselho Federal de Fonoaudiologia. Recomendação CFFa nº 18-B de 17 de março de 2020. Recomenda, que em condições emergências, como em casos de pandemia, a teleconsulta e telemonitoramento possam ser realizados temporariamente para os meses de março e abril de 2020. [acesso em 2020 jul. 31]. Disponível em: [\\_ https://www.fonoaudiologia.org.br/cffa/index.php/2020/04/nota-de-esclarecimento-sobre-a-telessaude-em-fonoaudiologia/](https://www.fonoaudiologia.org.br/cffa/index.php/2020/04/nota-de-esclarecimento-sobre-a-telessaude-em-fonoaudiologia/)
18. Conselho Federal de Fonoaudiologia. Recomendação CFFa nº 20, de 23 de abril de 2020. Dispõe sobre o uso da Telefonoaudiologia durante a crise causada pelo coronavírus (SARS-CoV-2). [acesso em 2020 jul. 31]. Disponível em: [\\_ https://www.fonoaudiologia.org.br/cffa/index.php/2020/04/nova-recomendacao-prorroga-o-prazo-de-telefonoaudiologia/](https://www.fonoaudiologia.org.br/cffa/index.php/2020/04/nova-recomendacao-prorroga-o-prazo-de-telefonoaudiologia/).
19. Sarsak HI. Telerehabilitation services: a successful paradigm for occupational therapy clinical services? Int Phys Med Rehab J. 2020; 5(2): 93-98.

20. Peretti A, Amenta F, Tayebati SK, Nittari G, Mahdi SS. Telerehabilitation: Review of the State-of-the-Art and Areas of Application. *JMIR Rehabil Assist Technol*. 2017;4(2): e7.
21. Marques MR, Ribeiro ECC, Santana CS, Elui VM. Aplicações e benefícios dos programas de Telessaúde e Telerreabilitação: uma revisão da literatura. *Rev. Eletron. de Comun. Inf. Inov. Saúde*. Rio de Janeiro. 2014; 8(1): 43-52.
22. Santos MTN, Moura SCDO, Gomes LMX, Lima AH, Moreira RS, Silva CD, et al. Aplicação da telessaúde na reabilitação de crianças e adolescente. *Rev Paul Pediatr*. São Paulo. 2014; 32(1): 136-43.
23. Marques MR. Viabilidade do uso de ferramentas de telereabilitação para acompanhamento à distância de pacientes com sequela pós-acidente vascular cerebral [Dissertação]. São Carlos: Universidade de São Paulo; 2014.
24. Kn GH, Fong KNK. Effects of telerehabilitation in occupational therapy practice: A systematic review. *Hong Kong J Occup Ther*. 2019; 32(1): 3-21.
25. American Occupational Therapy Association. Telerehabilitation. *American Journal of Occupational Therapy*. 2010; 64(6): 92-102.
26. Nunes AC, Folha DR, Marini BP, Barba PC. A promoção do desempenho ocupacional de crianças em contextos naturais. In: Canuto MSB, Silva FC, Santos SEM, Calheiros DS, Vasconcelos CCA. *Atenção às crianças com síndrome congênita do zika vírus*. 1ª ed. Ribeirão Preto, SP:Booktoy; 2020.
27. Gibbs V, Toth-Cohen S. Family-Centered Occupational Therapy and Telerehabilitation for Children with Autism Spectrum Disorders. *Occup Ther Health Care*. 2011; 25(4): 298-314.
28. Souza VRB. A atuação do terapeuta ocupacional com base na Teoria da Integração Sensorial na assistência de crianças com Transtorno do Espectro Autista (TEA) durante a pandemia da Covid-19. *Rev. Interinst. Bras. Ter. Ocup*. Rio de Janeiro. 2020. 4(3): 371-3.
29. Maldonado JMSV, Marques AB; Cruz A. Telemedicina: desafios à sua difusão no Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*. Rio de Janeiro. 2016; 32(14): 1-12.

## A TECNOLOGIA EM TEMPO DE PANDEMIA: O CUIDADO EM SAÚDE E AS OCUPAÇÕES HUMANAS

*Data de aceite: 01/09/2020*

**Lidiane Medeiros Melo**

**Rita de Cássia Rêgo Klüsener**

**Flávia Calheiros da Silva**

**David dos Santos Calheiros**

### 1 | INTRODUÇÃO

“A vida cotidiana é o conjunto de atividades que caracterizam a reprodução individual do ser humano, criando a possibilidade de reprodução social”<sup>1</sup>. O que as pessoas fazem no seu dia a dia e como vivem a cotidianidade são fatores que influenciam diversas áreas da vida, estando ligado de maneira intrínseca aos processos de saúde e doença<sup>1</sup>. Entre as atividades que as pessoas praticam no contexto da vida diária, elas desempenham ocupações, que podem ser comuns, quando habituais, ou especiais, quando ocorrem de modo infrequente. As ocupações podem ainda mudar conforme o passar do tempo<sup>2</sup>.

Com a Pandemia da Covid-19, causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, um novo cenário surgiu a partir das medidas adotadas pelas autoridades sanitárias como forma de prevenção e diminuição da propagação do vírus, como o distanciamento social, que tem como objetivo reduzir as interações comunitárias, evitando que pessoas infectadas,

mas que ainda não tenham sido identificadas e conseqüentemente não isoladas transmitam a doença através de gotículas salivares durante a proximidade física. A medida de distanciamento social sugere eficácia e tem sido adotada em situações de transmissão comunitária, onde as medidas de isolamento para os casos identificados ou aos mais vulneráveis demonstram-se insuficientes para impedir novas transmissões<sup>3</sup>. Com a adoção de medidas como essa, grande parte da população mundial teve, de algum modo, sua liberdade e vida cotidiana modificadas. O desempenho em ocupações já estruturadas como trabalhar, estudar, praticar atividades físicas, fazer compras e relacionar-se com pessoas tiveram que ser suspensas, modificadas ou reinventadas.

Para este cenário atual, a Federação Mundial de Terapeutas Ocupacionais (WFOT) publicou um documento esclarecendo o posicionamento da instituição frente à pandemia<sup>4</sup>. O referido documento destaca que os profissionais de Terapia Ocupacional compreendem a necessidade de acessar e usar medidas de controle de infecção combinadas com a preservação de um bom equilíbrio psicológico, saúde mental e resistência, de forma que as pessoas permaneçam seguras e saudáveis. Além disso, o documento aponta as possibilidades de atuação destes profissionais no desenvolvimento de estratégias para facilitar o acesso contínuo das pessoas às ocupações,

incluindo estratégias a nível individual, familiar e comunitário, além de estratégias de adaptação social e ambiental, de saúde mental, tecnologia assistiva e telessaúde<sup>4</sup>.

Muito se escuta sobre o aprendizado que essa experiência singular trará à humanidade, ao passo que a ciência busca explicações e soluções que permitam à sociedade retornar ao rumo da normalidade, fala-se em um “novo normal”, que está relacionado a proposta de um novo padrão a ser incorporado pela sociedade de modo a garantir a sobrevivência humana.

Diante de tal situação, novas formas de trabalho e consumo precisaram ser adotadas e as Tecnologias de Informação e Comunicação (TICs) tiveram um papel de destaque, e veem sendo exploradas em suas potencialidades.

Mesmo estando em isolamento ou distanciamento social, em seus lares, as pessoas têm a possibilidade de acessar diversos lares, cidades, estados e países distantes. É possível sentir dores, sabores, perfumes, lágrimas, abraços, nascimentos e despedidas, ainda que pela tela de um computador ou celular. Também é provável que estejamos em contato com nossos familiares por mais tempo do que antes. Assim, reescrever novas regras, modos de pensar, comportamentos e coexistir tem sido uma constante na vida humana desde o início desta pandemia provocada pela Covid-19.

Diante desse cenário de implementação das TICs na vida cotidiana, o tema tecnologia e suas inovações têm ganhado destaque nos meios de comunicação e nas discussões a nível legislativo e governamental. Empresas e agências de fomento à economia e a pesquisa também têm investido recursos humanos e financeiros para o estudo, implementação, desenvolvimento e acesso tecnológico nas mais diversas organizações sociais.

No que se refere ao uso das TICs no campo da saúde, especialmente neste momento de isolamento obrigatório, tem havido a difusão, aceitação e o desenvolvimento, sem precedentes, do uso de tecnologias, como nunca visto antes na história. Os profissionais tiveram que assumir a linha de frente na batalha contra a Covid-19, além de precisar adaptar-se ao novo perfil profissional exigido pelo isolamento/distanciamento social.

Dentre as profissões que têm utilizado as tecnologias para o desenvolvimento de sua atuação profissional em meio ao cenário de pandemia, vale destacar a atuação do Terapeuta Ocupacional, tendo em vista que o atual contexto social vivenciado pelo mundo tem produzido desajustes nas ocupações humanas. Esse profissional centraliza suas ações nas ocupações que são significativas para os indivíduos, grupos ou populações, visando a produção de saúde, bem-estar e participação social, através de atividades planejadas e terapêuticas, que permeiam todo o processo terapêutico<sup>5</sup>.

A utilização do ambiente virtual pelos terapeutas ocupacionais como

ferramenta tecnológica para sua atuação profissional requer um planejamento bem estruturado e inovador que possibilite o cuidado em saúde, de modo que haja o envolvimento nas ocupações, desenvolvimento de habilidades e capacidades dos usuários, compartilhamento de temáticas e relações efetivas entre terapeuta-usuários. Entretanto, com cautela para não deixar de promover o propósito da sua atuação profissional<sup>5</sup>.

O foco principal das intervenções terapêuticas em um atendimento com a utilização das tecnologias não pode se distanciar de seu propósito técnico. O raciocínio deve estar organizado de modo que as tecnologias devam ser utilizadas como um meio e não o fim<sup>6</sup>.

Neste capítulo, ilustram-se as possibilidades ofertadas pelo uso da tecnologia, como a adoção de modelos de atendimento e processos utilizados como objetivos de atendimento terapêuticos ocupacionais em resposta ao momento de isolamento social.

## 2 | A TECNOLOGIA E O ISOLAMENTO SOCIAL

O isolamento social foi estabelecido como umas das principais estratégias disponíveis para combater a disseminação do novo coronavírus entre as pessoas. Em vários lugares do mundo a medida utilizada foi a mesma. Talvez por essa razão, no primeiro momento, o Brasil tenha encarado essa medida com certo nível de aceitação. As mídias televisivas noticiam continuamente óbitos frequentes relacionados ao novo coronavírus, não havendo medidas mais eficazes no momento para o enfretamento da doença, sem que estejam relacionadas ao isolamento social<sup>3</sup>. Até o momento não existem vacinas efetivamente comprovadas, embora algumas já estivessem em períodos de testagem, e ninguém sabe ao certo o potencial destruidor do novo coronavírus. As pessoas perderam liberdade, privaram-se do direito constitucional de ir e vir. Começaram a recriar suas vidas dentro de casa. Todas essas medidas foram tomadas visando a manutenção da saúde e da oferta de leitos de UTIs para a população

Em tempos de quarentena, um dos aliados da população tem sido a tecnologia, e por que não dizer também da saúde e da ciência mundial. A tecnologia da comunicação tem um papel importante nesse momento de distanciamento, pois promove a continuidade das relações humanas. As pessoas passam mais tempo navegando, utilizando buscadores, redes sociais e serviços de *streaming*, que são aqueles de transmissão *on line* de conteúdo, como vídeos e áudios, fazem *homeoffice* e estudam online através dos ambientes virtuais de aprendizagem. A mesma tecnologia que parecia, em outra época, estar distanciando as pessoas e fragilizando os vínculos sociais, passou a ser compreendida como o meio mais

favorável à manutenção das relações humanas durante a quarentena. A utilização maciça de *smartphones*, *tablets* e outros dispositivos móveis com acesso à internet, juntamente com a facilidade de acesso à informação, vem provocando uma revolução no modo de agir, pensar e de se comunicar dos indivíduos e da sociedade<sup>7</sup>.

Esse isolamento/distanciamento provocado pelo avanço do coronavírus trouxe implicações sociais e econômicas que levaram à mudança de perfil de consumo pelo fechamento do comércio físico, aumentando a utilização dos modos virtuais de compra e venda online, o *e-commerce*, de aplicativos de entrega de produtos, por causa da cautela em frequentar locais com maior concentração de pessoas.

Questiona-se, no desfecho pós-pandemia, como esses avanços na comunicação, no comércio, na educação, na saúde e em tantos outros setores vão ser encarados? O que vai permanecer ou, até mesmo, evoluir para melhor? Iremos retroceder? São questões a serem respondidas. Mesmo que ainda não haja um consenso, pesquisadores do campo da tecnologia da comunicação reconhecem o potencial de impacto transformador e de criação de possibilidades que esta área pode promover. No entanto, é necessário cautela ao carregar uma bandeira político ideológica de que a tecnologia transformará nossas realidades. Não podemos incorporar as tecnologias de forma acrítica. É preciso que haja um debate científico e embasamento para fixar as mudanças. Não podendo figurar apenas como uma fatia de mercado promissor<sup>8,9,10,11,12</sup>.

### **3 I O TERAPEUTA OCUPACIONAL NO CONTEXTO DA PANDEMIA E A INCORPORAÇÃO DAS TECNOLOGIAS**

A Terapia Ocupacional tem participado nesse contexto visando atender ao cotidiano dos sujeitos em seus diferentes modos de viver, mas que têm em comum necessidade de distanciamento social imposto pela alta transmissibilidade do vírus e pelas debilidades e impossibilidades dos sistemas de vigilância sanitária e epidemiológica em muitos países<sup>13</sup>.

Neste cenário, a telessaúde ganha espaço como uma das possibilidades de prestação de serviços de Terapia Ocupacional. Trata-se do uso das TICs como meio de prestar serviços relacionados à saúde, quando o prestador e o cliente estão em diferentes localizações físicas<sup>14</sup>.

No Brasil, o Conselho Federal de Fisioterapia e Terapia Ocupacional (COFFITO), atendendo às recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS) e da Federação Mundial de Terapeutas Ocupacionais (*World Federation of Occupational Therapists*) e reconhecendo a necessidade levar atendimento de Fisioterapia e Terapia Ocupacional à população, garantindo, concomitantemente, o

bem-estar e proteção do profissional, possibilitou, por meio da Resolução nº 516, publicada no Diário Oficial da União no dia 23 de março, os serviços de Teleconsulta, Teleconsultoria e Telemonitoramento. Essa medida permite que as ações e os atendimentos continuem de maneira virtual, com segurança para a população assistida e para os profissionais. No entanto, exige do profissional a compreensão acerca do funcionamento das TICs e de como estas podem ser aplicadas no contexto do processo terapêutico<sup>15</sup>.

A referida Resolução trouxe também algumas definições e esclarecimentos. A Teleconsulta, por exemplo, é, na verdade, uma consulta clínica que será registrada e realizada pelo fisioterapeuta ou terapeuta ocupacional à distância com uso tecnologia de comunicação viabilizada pelo uso de computador ou *smartphone*<sup>15</sup>.

Já o telemonitoramento trata-se de uma forma de acompanhamento à distância, também realizado por meio de dispositivos tecnológicos, dos pacientes que tenham sido previamente atendidos presencialmente. Nesse modo de atendimento, é possível empregar método síncrono, ou seja, quando a comunicação é realizada simultaneamente, ou assíncrono, quando a comunicação não ocorre naquele momento<sup>15</sup>.

A Resolução nº 516 define a Teleconsultoria como sendo a forma de comunicação registrada e realizada entre profissionais, gestores e outros interessados da área da saúde a fim de elaborar ações de saúde, divulgar os procedimentos ou dirimir questões pendentes<sup>15</sup>.

O COFFITO enfatiza que o terapeuta ocupacional tem autonomia para decidir quais pacientes ou casos são possíveis de serem atendidos ou acompanhados à distância, de acordo com o quadro geral do usuário, bases e evidências científicas e se realmente o paciente terá benefício com esse tipo de atendimento, prezando pela sua máxima segurança<sup>15</sup>. Desta forma, cabe ao Terapeuta Ocupacional verificar os requisitos para que os usuários sejam atendidos à distância.

Segundo a Associação Americana de Terapia Ocupacional – AOTA (2015, p.4), a Terapia Ocupacional é definida “como o uso terapêutico de atividades diárias (ocupações) em indivíduos ou grupos com o propósito de melhorar ou possibilitar a participação em papéis, hábitos e rotinas em diversos ambientes como casa, escola, local de trabalho, comunidade e outros lugares”<sup>15</sup>.

Na atual conjuntura, é no ambiente virtual que o terapeuta se aproxima do paciente, distante geograficamente. O paciente ainda vive dentro de seus contextos culturais e pessoais. Diante disso, para alcançar os resultados desejados na terapia, o profissional de Terapia Ocupacional deve reinventar sua intervenção, mas seu papel de facilitador das interações entre o cliente, seus ambientes e contextos com as ocupações, instrumentos de seu trabalho, vai depender da interação e da dinâmica que for estabelecida, além do envolvimento das partes com o processo

terapêutico<sup>16</sup>.

As modificações relacionadas às ocupações e ao cotidiano passaram a ser um aspecto central na atuação do terapeuta ocupacional. É crucial que este profissional apoie pessoas e suas famílias em casa, de maneira remota, favorecendo a estruturação de rotinas, a gestão ambiental por meio da telerreabilitação e incentivando o equilíbrio ocupacional<sup>17</sup>.

Nesse sentido, as novas configurações de trabalho, caracterizadas por meio da utilização da tecnologia, têm possibilitado aos terapeutas ocupacionais a continuidade na promoção do cuidado em saúde, no cenário de pandemia da Covid-19. Estratégias inovadoras estão sendo desenvolvidas e executadas para que as demandas individuais e/ou coletivas sejam alcançadas de maneira efetiva, mesmo que de forma remota, em serviços de saúde no âmbito municipal, estadual e federal, tanto no setor público, quanto no privado.

Através da tecnologia, tem sido possível o desenvolvimento de intervenções que auxiliam na promoção da saúde, prevenção de agravos e recuperação da saúde dos pacientes, familiares e/ou cuidadores. Dentre as diversas possibilidades, vale destacar as intervenções por meio de gravações de vídeo e áudio com compartilhamento em plataformas e aplicativos digitais; contato telefônicos e vídeo chamadas com orientações terapêuticas desenvolvidas pelos profissionais, nas quais recursos terapêuticos podem ser indicados, adaptados e até mesmo construídos em âmbito domiciliar, com objetos que já fazem parte do repertório disponível pelo paciente em seu domicílio; orientações de atividades com alto potencial de engajamento e associadas a experiências afetivas, capazes de alcançar objetivos terapêuticos propostos; suporte e mediação às famílias desde a reestruturação da nova rotina diária à retirada de dúvidas; escuta qualificada a fim de entender as queixas, o que aquela pessoa e/ou família deseja, o que ela está se propondo e quais são suas limitações atuais, sendo possível a criação de novas estratégias de acordo com as singularidades de cada caso e contexto; alinhamento entre os objetivos terapêuticos traçados e as atividades do cotidiano do paciente e de sua família; análise e orientações relacionadas a modificações ambientais que possam auxiliar o plano terapêutico; análise e acompanhamento do desempenho ocupacional no ambiente real do paciente; orientações para adaptações de utensílios que possam promover o desempenho das atividades de vida diária ou instrumentais; criação de produtos educacionais como *ebooks*, cartilhas e manuais digitais que reforcem as orientações direcionadas e sirvam como guia para execução das atividades propostas; além de outras diversas possibilidades que envolvem o desempenho de papéis ocupacionais e a ocupação humana, fundamentos do trabalho da Terapia Ocupacional.

Crianças, jovens e adultos têm sido beneficiados pelas novas modalidades



de atendimento, através do uso da tecnologia. Na Atenção Primária à Saúde, terapeutas ocupacionais têm utilizado a tecnologia para monitorar, juntamente com as equipes de saúde da família, os casos sintomáticos do novo coronavírus através de telemonitoramentos frequentes, por meio de ligações de telefones institucionais; teleconsultas, através de ligação e e-mail com fluxo de atendimento pactuado com os agentes comunitários de saúde para identificação dos usuários em grupos de risco; continuidade de grupos de forma remota, por meio da utilização de aplicativos, com filmagem de orientações e demonstrações desenvolvidas pelos profissionais; monitoramento em saúde mental, também desenvolvidos através de ligações visando o acompanhamento dos casos de pessoas em sofrimento mental no território; reuniões entre as equipes de saúde para discussões de casos, avaliação das ações, análises dos processos de trabalho, dentre outras demandas das equipes. Ademais, tem ocorrido reuniões entre a própria categoria profissional da terapia ocupacional em diversos pontos da rede de atenção à saúde para troca de experiências relacionadas ao desenvolvimento de atividades ligadas ao cuidado em saúde em meio a pandemia da Covid-19<sup>18</sup>.

No Sistema Único de Assistência Social (SUAS), terapeutas ocupacionais também têm desenvolvido acompanhamentos individuais e grupais por meio da utilização da tecnologia durante a pandemia, através de chamadas de vídeo, mensagens por meio da utilização de aplicativos e plataformas digitais, visando promover a manutenção de vínculos, experiências lúdicas, atividades para construção da convivência e espaços virtuais para ampliação da leitura e reflexões críticas<sup>19</sup>. Na atenção especializada, terapeutas ocupacionais também têm desenvolvido teleconsultas, teleconsultorias e telemonitoramento, além de utilizarem as redes sociais e plataformas digitais para divulgação de informações que auxiliam a população no enfrentamento da Covid-19 e das trocas de experiências profissionais e capacitações através de vídeo conferências e *lives*.

É inegável a contribuição das tecnologias como alternativa para a continuidade do cuidado humano durante as práticas profissionais do terapeuta ocupacional, ainda que seu uso tenha sido destacado tão-somente em algumas áreas do campo de extensão profissional. Apesar disso, não são incomuns os relatos de atuação de terapeutas ocupacionais em outros contextos, como no campo educacional, no contexto hospitalar, nas instituições de longa permanência, entre outros. Não obstante, faz-se necessário a realização de estudos em larga escala para descrever e estimar o potencial de impacto promovido pelo uso da tecnologia na prática da terapia ocupacional.

## 4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

O que no início da pandemia da Covid-19 parecia ser a quebra de processos de cuidado em saúde a nível assistencial e congêneres tornou-se a possibilidade de reconstrução de práticas, redirecionamento de planos terapêuticos, reinvenção de recursos terapêuticos e construção de novos espaços de trocas e aprendizagem, através da consolidação do uso de novas ferramentas que podem resultar em complemento aos atendimentos e intervenções presenciais. É possível que após a pandemia, terapeutas ocupacionais permaneçam utilizando tais ferramentas como parte de sua atuação profissional, presente nos planos e projetos terapêuticos, a fim de ampliar as possibilidades de intervenções.

Vale destacar que se faz necessário o desenvolvimento de estudos que possam identificar a eficácia no uso das novas ferramentas adotadas por terapeutas ocupacionais durante o período de pandemia, bem como as implicações vividas por tais profissionais em suas rotinas de trabalho e os impactos que o desenvolvimento dessas intervenções têm proporcionado aos pacientes, seus familiares e/ou cuidadores.

### LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AOTA	Associação Americana de Terapia Ocupacional
COFFITO	Conselho Federal de Fisioterapia e Terapia Ocupacional
Covid-19	Doença pelo coronavírus 2019 (do inglês "Coronavirus Disease 2019)
OMS	Organização Mundial de Saúde
SUAS	Sistema Único de Assistência Social
TICs	Tecnologias de Informação e Comunicação
UTIs	Unidades de Terapia Intensiva
WFOT	World Federation of Occupational Therapists - Federação Mundial de Terapeutas Ocupacionais

### REFERÊNCIAS

1. Salles MM, Matsukura TS. Estudo de revisão sistemática sobre o uso do conceito de cotidiano no campo da Terapia Ocupacional na literatura de língua inglesa. Cad. Ter. Ocup. UFSCar. [internet] 2015 [acesso em 2020 Jul 03]; 20(3): 197-210. Disponível em: <http://www.cadernosdeterapiaocupacional.ufscar.br/index.php/cadernos/article/view/928/598>
2. Dickie V. O que é ocupação? In: Willard, H. Terapia Ocupacional. 11.ed. Rio de Janeiro: Ganabara Koongan; 2011.

3. Wilder-Smith A, Freedman DO. Isolation, quarantine, social distancing and community containment: pivotal role for old-style public health measures in the novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak. *J Travel Med [online] [internet]* March, 2020 [acesso em 2020 Ago 31]; 27(2): 1-4.; Disponível em: <https://academic.oup.com/jtm/article/27/2/taaa020/5735321>.
4. World Federation of Occupational Therapists (WFOT). Public Statement - Occupational Therapy Response to the COVID-19 Pandemic. London: WFOT. [internet] 2020 [acesso em 2020 Jul 05]; Disponível em: <https://www.wfot.org/about/public-statement-occupational-therapy-response-to-the-covid-19-pandemic#entry:22326>.
5. American Occupational Therapy Association (AOTA). Estrutura da prática da Terapia Ocupacional: domínio e processo. *Rev. Ter. Ocup. Univ. São Paulo [online] [Internet]* 24abr.2015 [Acesso em 2020 Jul 07]; 26ed.esp (3):1-49. Disponível em: <http://www.revistas.usp.br/rto/article/view/97496>.
6. Cavalcante MTL, Vasconcellos MM. Tecnologia de informação para a educação na saúde: duas revisões e uma proposta. *Ciênc. saúde coletiva [online] [Internet]*. 2007. [acesso em 2020 Jul 07]; 12(3): 611-622. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-81232007000300011&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232007000300011&lng=en).
7. Câmara FMP, Oliveira DFM, Silva RA, Paula VT, Abreu EPF, Neto CM, et al. Perfil do manuseio de inovações tecnológicas pelo estudante de medicina e sua interface para o aprendizado em saúde. *Rev Bras Inovação Tecnológica em Saúde*. [internet] 2014 [acesso em 2020 Jul 07];4(1):51-60. Disponível em: <https://periodicos.ufrn.br/reb/article/view/4549>.
8. Lévy P. As tecnologias da inteligência: o futuro do pensamento na era da informática. 1.ed. São Paulo: Editora 34; 1993.
9. Moraes IHS, Santos, SRFR. Informação em Saúde: Os Desafios Continuum. *Ciênc. saúde coletiva [internet]* 1998 [acesso em 2020 Jul 20]; 3(1): 37-5. Disponível em: <<https://www.scielo.org/pdf/csc/1998.v3n1/37-51/pt>>.
10. Iturri J. Ciberespaço e negociações de sentido: aspectos sociais da implementação de redes digitais de comunicação em instituições acadêmicas de saúde pública. *Cad. Saúde Pública [internet]* 1998 [acesso em 2020 Jul 20]; 14(4): 803-810. Disponível em <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X1998000400022&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X1998000400022&lng=pt&nrm=iso)>. Acesso em 29 jul. 2020.
11. Christante L, Ramos MP, Bessa R, Sigulem D. O papel do ensino à distância na educação médica continuada: uma análise crítica. *Rev. Assoc. Med. Bras [internet]* 2003 [acesso em 2020 Jul 20]; 49(3):326-329. Disponível em:< <https://www.scielo.br/pdf/ramb/v49n3/a39v49n3.pdf>>. Acesso em: 20 jul. 2020.
12. Laguardia J, Portela MC, Vasconcellos MM. Avaliação em ambientes virtuais de aprendizagem. *Ver. Educ. Pesqui. [internet]* 2007 [acesso em 2020 Jul 29]; 33(3): 513-530. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1517-97022007000300009&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1517-97022007000300009&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 29 Jul. 2020.
13. Malfitano APS, Cruz DMC, Lopes RE. Terapia ocupacional em tempos de pandemia: seguridade social e garantias de um cotidiano possível para todos. *Cadernos Brasileiros de Terapia Ocupacional*. [internet] 2020 [acesso em 2020 Jul 08]; 28(2): 401-404. Disponível em: <https://doi.org/10.4322/2526-8910.ctoED22802>.

14. World Federation of Occupational Therapist—WFOT. Tradução: Omura KM, Carreteiro G. Declaração de Posição Telessaúde. Rev. Interinst. Bras. Ter. Ocup. [internet] 2020 [acesso em 2020 Jul 08]; suplemento, 4(3): 416-421.
15. Conselho Federal de Fisioterapia e Terapia Ocupacional (COFFITO). Resolução nº516 de 23 de março de 2020. Dispõe sobre a suspensão temporária do artigo 15, inciso II e artigo 39 da resolução COFFITO nº 424/2013 e artigo 15, inciso II e artigo 39 da resolução COFFITO nº 425/2013 e estabelece outras providências durante o enfrentamento da crise provocada pela pandemia do COVID-19, Teleconsulta, telemonitoramento e teleconsultoria. [acesso em 2020 Jul 05]. Disponível em: <https://www.Coffito.Gov.Br/nsite/>.
16. Clark F, Jackson J, Carlson M, Chou, CP, Cherry BJ, Jordan-Marsh M, et al. Effectiveness of a lifestyle intervention in promoting the well-being of independently living older people: Results of the Well Elderly 2 Randomised Controlled Trial. Journal of Epidemiology and Community Health [internet] 2012 [acesso em: 2020 Jul 07]; 66: 782–790. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21636614/>
17. Morrison R; SILVA CR. Terapia ocupacional en tiempos de pandemia. Rev. Chilena de Ter. Ocup. [internet] 2020 [acesso em 2020 Jul 10]; 20(1): 7-12. Disponível em: <https://revistaterapiaocupacional.uchile.cl/index.php/RTO/article/view/57813>
18. Falcão IV, Jucá AL, Vieira SG, Alves CKA. A terapia ocupacional na atenção primária a saúde reinventando ações no cotidiano frente as alterações provocadas pelo COVID-19. Rev. Interinst. Bras. Ter. Ocup.[internet] 2020 [acesso em 2020 Jul 10]; 4(3): 333-350. Disponível em: <https://revistas.ufrj.br/index.php/ribto/article/view/34454/pdf>
19. Pereira BP, Soares CR, Galvani D, Silva MJ, Almeida MC, Bianchi PC, Barreiro RG. Terapia Ocupacional Social: reflexões e possibilidades de atuação durante a pandemia da Covid-19. Rev. Interinst. Bras. Ter. Ocup. [internet] 2020 [acesso em 2020 Jul 10]; 4(3): 554-566 Disponível em: <https://revistas.ufrj.br/index.php/ribto/article/view/34432/pdf>

## EDUCAÇÃO SUPERIOR NO BRASIL: DESAFIOS E PERSPECTIVAS EM TEMPO DE PANDEMIA

*Data de aceite: 01/09/2020*

**Alessandra Bonorandi Dounis**

**Waldez Cavalcante Bezerra**

**David dos Santos Calheiros**

**Emanuele Mariano de Souza Santos**

**Monique Carla da Silva Reis**

### 1 | INTRODUÇÃO

A educação superior no Brasil não pode ser discutida sem que se tenha presente o cenário e o contexto de seu surgimento, considerando o panorama local, regional e mundial, pois o Brasil está localizado na América Latina, um continente pobre e de muitas desigualdades, a saber pela perversa distribuição de renda, pelas despesas com bens de consumo, com serviços, acesso à saúde e, principalmente, no que se diz respeito ao acesso à educação<sup>1</sup>.

A realidade na América Latina torna-se ainda mais complexa e preocupante com a divulgação do relatório “Panorama Social da América Latina 2018”, publicado pela Comissão Econômica para a América Latina e o Caribe (CEPAL), o qual indica que, em 2017, o número de pessoas vivendo na pobreza chegou a 184 milhões (30,2% da população), e destes, 62 milhões estavam na extrema pobreza (10,2% da população, percentual mais alto desde 2008)<sup>2</sup>.

Não obstante à situação supracitada, a

pandemia causada pelo coronavírus agravou ainda mais e sem precedentes a conjuntura da educação mundial. De acordo com a Organização das Nações Unidas (ONU), nove em cada 10 estudantes (em todo o mundo) estão provisoriamente fora da escola<sup>3</sup>. Em virtude da suspensão das aulas presenciais, o ensino remoto e o acesso à tecnologia no Brasil têm sido as respostas gerais para o enfrentamento desse cenário tão desafiador.

Por outro lado, para evitar a ampliação das desigualdades ao lançar mão de estratégias de ensino remoto, os gestores educacionais precisam compreender que o uso e o acesso aos recursos tecnológicos são bem diferentes entre os diferentes estudantes, e que apenas uma parcela mínima deles possui acesso as soluções tecnológicas e podem delas se beneficiar.

### 2 | O ENSINO SUPERIOR NO BRASIL

A respeito do surgimento da Educação Superior no Brasil, cumpre destacar que, inicialmente, as elites brasileiras buscaram a educação principalmente em instituições europeias durante o período de 1500 a 1800 e que a implantação das primeiras Universidades brasileiras somente vai ocorrer no começo do Século XIX, com finalidade destinada a formação das elites do país<sup>1</sup>. Ademais, destaca-se que elas surgem em momentos conturbados

e que são basicamente fruto da reunião de institutos isolados ou de faculdades específicas<sup>1</sup>.

Quando comparadas às instituições de outros países latino-americanos, as Universidades brasileiras possuem enormes diferenças históricas, a começar pelo fato de que são bem mais jovens do que as Instituições de Ensino Superior (IES) latino-americanas. Além disso, as IES brasileiras tiveram sua gênese no âmbito das grandes metrópoles e resultaram da demanda do mercado – que sinalizava para a necessidade de formação de profissionais com qualificação fundamentalmente em áreas das engenharias, da medicina e do direito<sup>1</sup>.

Ainda como aspecto histórico marcante, observa-se que se estabeleceu, no Brasil, um sistema dual entre a educação superior pública e a privada. Ainda que a discussão sobre a relação público *versus* privado no ensino superior não seja o objetivo principal deste texto, consideramos que tecer algumas breves considerações sobre essa questão seja importante, uma vez que a natureza das IES determinou, em certa medida, a velocidade com que adotaram determinadas estratégias para lidar com as implicações do contexto da pandemia da Covid-19 na educação superior.

O processo de consolidação e estabilização do setor privado na educação superior se deu entre as décadas de 1930 e 1960, porém seu crescimento e predominância ocorreu no período do regime militar e da sua política restritiva ao ensino público, entendido como subversivo<sup>4</sup>. Uma segunda onda expansiva do setor privado ocorreu no contexto das políticas neoliberais a partir década de 1990, no governo de Fernando Henrique Cardoso (1995-2003), prosseguindo, um pouco menos radical, na gestão de Luiz Inácio Lula da Silva (2004-2010)<sup>5</sup>.

Sendo o Brasil marcado por profundas desigualdades econômicas e sociais típicas das sociedades capitalistas, parte delas agravadas em decorrência da inserção subordinada do país na economia mundial, é preciso considerar que a burguesia nacional se aliou ao capital estrangeiro para realizar seus objetivos, mesmo que isto tenha colocado a nação em condição de dependência e instabilidade econômica<sup>6</sup>. Desse processo decorre a facilidade com que as políticas neoliberais foram inseridas nacionalmente, remodelando o papel do Estado e das políticas sociais em todos os seus setores de atuação, incluindo o da Educação.

Brasil ainda mantém pouca tradição em educação superior, motivo que tem levado a adoção de estratégias e políticas públicas de estímulo a melhoria e oportunidade de qualificação de mão de obra<sup>7</sup>. Entretanto esse processo tem se dado por meio de uma expansão meramente quantitativa, não importando se o acesso ao ensino superior ocorre como usufruto de um direito público ou como a compra de um serviço, produto ou mercadoria, como ocorre no setor privado, cujo controle está nas mãos de grandes empresas internacionais<sup>8</sup>.

Estabelece-se, então, todo um debate em torno da relação público *versus* privado no ensino superior. Alguns autores, a exemplo de Schwartzman<sup>9</sup>, argumentam pela necessária complementariedade do setor privado ao público, a partir da constatação dos limites deste último: a pequena oferta de vagas, os processos seletivos mais rigorosos e as carreiras voltadas para a elite. Por outro lado, também existe o fato do ensino superior privado estar mais permeável às transformações e demandas sociais, com renovação de propostas de cursos oferecidos, flexibilização curricular e reação mais dinâmica às necessidades do mercado e da sociedade contemporânea<sup>4</sup>.

Esse processo representa a transformação do direito público em um serviço/mercadoria comercial dentro de um Estado reformado que não representa os interesses públicos, mas tende a priorizar os interesses privado-mercantis<sup>8</sup>. A privatização do ensino superior trouxe impactos no trabalho docente, ao incorporar este à lógica empresarial, intensificando o trabalho do professor e sua submissão aos processos de avaliação externa, que mudam qualitativamente o currículo e as práticas institucionais e interferem na sua condição profissional<sup>10</sup>.

Nesse cenário, a Universidade tem perdido sua essência de origem, a de ser uma instituição reconhecida e legitimada publicamente como espaço comprometido com as ideias de formação, reflexão, criação e crítica<sup>11</sup>. Além disso, a Universidade vem perdendo seu caráter universal de instituição social para se tornar uma organização responsável pela oferta de mão de obra ao mercado de trabalho em setores que interessam a produção capitalista.

Esse fato desencadeou uma crise nas instituições universitárias academicamente comprometidas, que prezam pelo compromisso social, pela inserção na comunidade local e responsabilidade com a pesquisa, para além das demandas de internacionalização da Educação Superior e da uniformidade e competitividade<sup>12</sup>.

Sob o aspecto da ampliação do acesso à educação superior, seguindo as orientações de organismos multilaterais internacionais (Banco Mundial, Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura, Organização Mundial do Comércio), a oferta de cursos de graduação na modalidade da Educação à Distância (EAD) tem se configurado como uma importante estratégia das IES públicas e privadas do Brasil. Além disso, atendendo à emergente transformação social que demanda o uso de ferramentas de tecnologia da informação e comunicação (TIC) e possibilidades de multiplicação do tempo e do espaço por meio de ambientes virtuais, mesmo os cursos da modalidade presencial vêm sendo convidados à adesão a modelos híbridos de oferta de seus conteúdos curriculares, com a previsão de um percentual de carga horária de EAD, respaldado legalmente pelo Ministério da Educação (MEC), dentro de seus Projetos Político Pedagógicos.

Este apelo à EAD tem suscitado preocupações acerca dos impactos desta modalidade de ensino no agravamento da precarização da educação superior e do trabalho docente. O vasto número de vagas em cursos EAD, sobrepondo a educação pública e presencial, revela tendências a uma formação acrítica, não reflexiva e aligeirada, que visa atender a proposta neoliberal de naturalizar a mercantilização no trato da política de educação<sup>13</sup>. Na EAD, o tripé ensino, pesquisa e extensão é dissociado, ficando a formação deficitária e desqualificando fases importantes da formação universitária<sup>14</sup>.

No tocante ao trabalho docente na EAD, os estudos evidenciam um amplo processo de precarização, caracterizado pela carga horária excessiva de trabalho, muitas vezes realizado a noite ou nos horários de folga do trabalho principal do docente, baixos salários que impelem o docente ao pluriemprego, relações de trabalho via contratos temporários, em tempo parcial ou por meio bolsas de trabalho, sem benefícios trabalhistas como 13º salário, ausência de uma legislação trabalhista adequada às especificidades do tipo de atividade, e o elevado número de estudantes para o docente acompanhar<sup>13</sup>.

Um outro aspecto a ser discutido, também atrelado à expansão do ensino superior no Brasil nas últimas décadas, diz respeito às estratégias de ampliação do acesso, que têm ocorrido tanto no setor público quanto no privado, subsidiadas por diversas políticas e programas, tais como: Programa de Apoio aos Planos de Reestruturação e Expansão das Universidades Federais (Reuni), o Programa Universidade para Todos (ProUni), a Universidade Aberta do Brasil (UAB) e o Fundo de Financiamento Estudantil (Fies), além do sistema de cotas. Só na primeira década dos anos 2000, as matrículas no ensino superior tiveram um aumento de 151% e o número de formandos cresceu 195%<sup>15</sup>.

Todos esses projetos enfrentam algumas dificuldades, contudo também é inegável seus impactos sociais, uma vez que atualmente camadas antes alijadas desta possibilidade têm acesso ao primeiro diploma de curso superior de sua geração. Encontra-se em transformação a realidade de um ensino superior marcado pelo prestígio, reservado a camadas privilegiadas e, portanto, criteriosamente selecionadas<sup>12</sup>.

Desse modo, estas iniciativas têm modificado o perfil dos discentes nas IES brasileiras por meio da maior inserção de estudantes das camadas sociais mais carentes, alunos egressos do ensino médio com menor domínio das habilidades básicas, o surgimento de novas carreiras com forte apelo prático (como os cursos superiores tecnológicos), dentre outros aspectos<sup>7</sup>.

De acordo com o “Mapa da Educação Superior no Brasil”, os universitários brasileiros apresentam o seguinte perfil: são brancos, do sexo feminino, com idades que variam entre 19 e 24 anos, estudam em instituições privadas, frequentam o



ensino noturno, fizeram o ensino médio na rede pública, moram com os pais e precisam trabalhar para ter uma renda de até dois salários mínimo<sup>16</sup>. Contudo, esse processo tem colocando uma série de desafios para a permanência desses estudantes na vida acadêmica até a conclusão do curso, o que tem demandado das instituições e do governo proposições políticas e estratégias de permanência universitária para evitar a evasão<sup>12</sup>.

Baseado nesses aspectos históricos e contemporâneos que conformam a educação superior no Brasil enquanto sistema dicotômico entre o público e o privado, entende-se que não foi em vão que as IES privadas, a partir do momento da suspensão das atividades presenciais, em decorrência da pandemia do novo coronavírus, foram as primeiras a adotarem o ensino remoto em substituição ao ensino presencial, logo que o MEC deu a provisão legal para isto. É possível que tal processo tenha ocorrido sem muita problematização ou ampla discussão com todos os setores da comunidade acadêmica nestas instituições. Entendemos que tal postura se deve ao cumprimento da lógica empresarial mercantilista inerente à natureza destas IES, as quais concebem a educação como uma mercadoria que necessita ser vendida para se garantir o pagamento das mensalidades e do lucro.

Em contrapartida, observou-se que nas IES públicas, de modo geral, a adoção do ensino remoto durante a pandemia se deu mais lentamente, havendo grande debate em torno das possibilidades e limites deste para garantir uma formação condizente com o papel da Universidade pública: uma instituição educativa, participante da construção da cidadania e da consciência crítica, que não deve se restringir ao ensino de um ofício. Entende-se que o reconhecimento da educação como um bem público e direito social universal, e não como mercadoria, particularizou o debate nas IES públicas sobre a questão do ensino remoto, explicitando uma série de contradições e desafios que envolvem os discentes e docentes na realidade dessas instituições, a exemplo da acessibilidade tecnológica, da efetividade do ensino remoto para a aprendizagem, das implicações dessa forma de ensino no trabalho docente, etc., aspectos estes que serão explorados no próximo item.

### **3 I DESAFIOS E PERSPECTIVAS DO ENSINO REMOTO NAS UNIVERSIDADES PÚBLICAS BRASILEIRAS**

Nos últimos 50 anos houve um crescimento mundial na oferta de educação em diversas modalidades, contudo, a Covid-19 é o maior desafio que os sistemas de educação já enfrentaram<sup>17</sup>. A educação profissional e de nível superior têm sido fortemente desafiadas pelo atual cenário do novo coronavírus<sup>18</sup>.

No Brasil, o MEC publicou em 17 de março de 2020, a Portaria nº 343, que

dispõe da substituição de aulas presenciais por meios digitais, e em 16 de junho de 2020, a Portaria nº 544, que estendeu esta substituição até o dia 31 de dezembro. Entretanto, há a necessidade de analisar o contexto atual e a participação dos estudantes frente às mudanças ocorridas neste período, além de entender as dificuldades de acesso às ferramentas e tecnologias necessárias para que o ensino remoto aconteça<sup>19,20</sup>.

É importante ressaltar que, em 2004, o Brasil iniciou o processo de reserva de vagas e no ano de 2012 todas as universidades federais passaram a adotar o sistema de cotas, após promulgação da Lei de Cotas (Lei nº 12.711), que prevê a reserva de até 50% das vagas das IES federais para estudantes cotistas. Essa lei oportunizou o acesso ao ensino superior a alunos negros, pobres e oriundos do ensino público, entretanto, as diferenças socioeconômicas e as vulnerabilidades ficaram mais evidentes no ano de 2020, em decorrência da necessidade de respeitar o isolamento social e manter as aulas das universidades através de meios digitais<sup>21</sup>.

Um levantamento realizado pela Associação de Reitores das Universidades Federais (ANDIFES), em 2019, mostrou que 70,2% dos estudantes de universidades federais são de famílias com renda mensal de até 1,5 salário mínimo<sup>22</sup>. De acordo com a Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD), pelo menos 21% dos lares brasileiros não possuíam acesso à internet em 2018<sup>23</sup>.

O maior desafio para educação durante a pandemia da Covid-19 é garantir a continuidade do ensino através do acesso aos sistemas e aparelhos tecnológicos diante das mudanças metodológicas exigidas<sup>24</sup>. A ANDIFES aponta que o ensino remoto potencializa a desigualdade no acesso às tecnologias<sup>25</sup>. Por essa razão, as universidades devem viabilizar possibilidades de inclusão digital para os alunos, entretanto, é o seu dever manter o ensino de qualidade.

A exemplo das estratégias que estão sendo criadas no Brasil, a Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) lançou chamadas de editais para favorecer a inclusão digital dos estudantes de graduação e pós-graduação, incluindo aqueles com deficiência. A instituição tem viabilizado a aquisição de equipamentos para estudantes de primeira graduação, oferta de auxílio para contratação de serviços de internet, softwares e outros recursos para beneficiar a inclusão de estudantes matriculados em cursos presenciais<sup>26</sup>. A Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) comprometeu-se em locar equipamentos para viabilizar o retorno remoto, com o objetivo de atender aos alunos de baixa renda<sup>27</sup>.

Para além do acesso à internet e aos equipamentos tecnológicos, ressaltam que devemos reconhecer as dificuldades e a universidade deve colaborar com a resiliência dos estudantes durante um período tão tumultuado, assegurando que as abordagens pedagógicas considerem e acomodem as barreiras que alguns estudantes enfrentam por meio da situação socioeconômica, localização geográfica,

ou ambas<sup>18</sup>.

Um ponto importante a ser considerado nesse sentido, é a possibilidade de alteração na saúde mental dos estudantes e seus familiares. Schmidt et al.<sup>28</sup> empreenderam um estudo bibliográfico que mostra evidências da relação da pandemia da Covid-19 com o aumento de sintomas obsessivos-compulsivos, de ansiedade e estresse. Esses acometimentos, segundo os autores, podem ser creditados tanto ao receio com a própria saúde e de familiares, assim como, com as mudanças de rotina do isolamento/distanciamento social e com as incertezas acerca do provimento de necessidades básicas diante das modificações ou rompimento das relações de trabalho.

Da mesma forma, as distrações do ambiente doméstico podem reduzir a qualidade do processo de ensino-aprendizagem<sup>18</sup>. Major et al.<sup>29</sup> argumentam que o estudante moderno já estava distraído, no entanto o estado atual e o aumento da ansiedade e incerteza favorecem às dificuldades em manter os compromissos acadêmicos.

Nas aulas remotas, alguns desafios precisam ser ponderados para que se possa alcançar o envolvimento dos alunos e a efetiva aprendizagem, como sugerir que eles silenciem os telefones celulares, encontrem um espaço tranquilo, prepararem o ambiente para as suas necessidades, disponham de água ao alcance, desativem as notificações que possam competir por atenção<sup>30,31</sup>. Contudo, nem todas essas questões dependem somente da vontade e da iniciativa do aluno, pois algumas delas requerem suportes materiais e ambientais nem sempre disponíveis no contexto familiar e de vida dele.

A respeito do acesso à tecnologia, Aziz e Ojcius<sup>32</sup> destacam que apesar de ser muito útil para as IES e estudantes, o ensino remoto ainda precisa ser analisado sob a ótica do aproveitamento da aprendizagem, uma vez que a situação de emergência não permitiu avaliar as metodologias mais eficientes e adequadas, nem mesmo planejar regras e protocolos de ensino remoto, além do desafio de flexibilizar o ensino sem desviar do plano original do conteúdo a ser entregue.

Os estudantes modernos não são novos na tecnologia, contudo, a aprendizagem que está exclusivamente disponível através da tecnologia tem representado uma importante mudança. A observação de um monólogo de uma hora coloca o aluno em uma posição passiva e esta abordagem reduz o envolvimento<sup>33,34,35</sup>. Assim, as aulas online podem se tornar apenas uma entrega de informação programada para assistir enquanto os estudantes participam de outras atividades que estão agora estabelecidas nas suas rotinas diárias em casa<sup>18</sup>.

Nesse sentido, Hodges et. al<sup>36</sup> destacam que Ensino Remoto Emergencial (ERE) não pode ser comparado com EAD, uma modalidade que envolve planejamento, formação e investimento. Também afirmam que o aprendizado na EAD resulta

de um desenho de ensino cuidadoso e de um desenvolvimento sistemático para atender às necessidades de docentes e discentes. Esses elementos provavelmente não estarão presentes no ERE, que se caracteriza muito mais como uma forma excepcional de entrega online daqueles conteúdos previamente planejados para o ensino presencial<sup>36, 37</sup>.

Corroborando essas questões, Hall et. al.<sup>38</sup>, ao descreverem os ajustes das ações de um consórcio europeu chamado DEIMP – “*Design e avaliação de pedagogias móveis inovadoras*” durante o período da Pandemia da Covid-19, chamam a atenção para a necessidade de cuidado com os princípios de desenho do ERE, classificados por eles em cinco áreas: adaptabilidade, autenticidade, colaboração, mobilidade e escolha do aluno<sup>38</sup>. Segundo os autores, além das áreas serem interdependentes entre si, devem ser desenvolvidas sob medida para a situação em que estão sendo aplicadas e não de forma massificada e prescritiva, sob o risco do uso da tecnologia não transformar a aprendizagem de quem a utiliza e servir apenas para cumprir tarefas<sup>38</sup>.

Nesse sentido, vários autores concordam que um dos grandes riscos do ERE refere-se à compreensão de que basta transferir para os equipamentos eletrônicos os conteúdos programáticos, as aulas, os materiais e as avaliações planejadas para o ensino tradicional e presencial, sem considerar toda a complexidade que envolve as relações, áreas e dimensões dessa modalidade<sup>36,38</sup>.

Um aspecto importante a se destacar nesse contexto é a relação e interação entre docentes e discentes e entre os discentes entre si, como comunidade de aprendizagem. Pode-se considerar a oportunidade de acesso síncrono<sup>1</sup> de todas as partes para o desenvolvimento de atividades de ensino pautadas no processo dialógico e construído a partir de interações ao vivo, partilha de ideias e experiências, como possibilidades para incidir na zona de desenvolvimento proximal (ZDP) coletiva dos estudantes e ajudá-los a progredir em seu processo de aprendizagem<sup>39,40</sup>.

Entendemos que essa prerrogativa de dialogicidade não pode ser alcançada completamente em atividades e procedimentos assíncronos, por se considerar que a mediação é um pressuposto da relação eu-outro e da intersubjetividade e é essencial para romper a dicotomia entre o individual e o social no processo de ensino-aprendizagem.

Da mesma forma, compreende-se que a aprendizagem e o desenvolvimento acontecem diante da produção de contextos (atividades) e que, de acordo com

1. O ensino síncrono se refere aquele cuja interação entre os docentes e discentes ocorre de maneira simultânea no momento da aula; são utilizadas plataformas de videoconferência que permitem aos participantes trabalharem juntos nas atividades e trocarem experiências simultâneas sobre os conteúdos. Já o ensino assíncrono é aquele que independe da simultaneidade para ocorrer; os docentes preparam o material e as atividades relacionadas ao conteúdo e os disponibiliza para os discentes por meio de alguma plataforma de ensino ou um canal mais simplificado, como uma lista de e-mail. Nesse caso, os alunos vão aprendendo no seu próprio ritmo e no horário escolhido por eles.

Newman e Holzman<sup>40</sup> a ZDP “[...] não é de modo algum um lugar: é uma atividade, uma unidade histórica, a essencial socialidade dos seres humanos expressa como atividade revolucionária, como disse Marx.”

A partir dessa ideia, é importante destacar que o sujeito da aprendizagem está em relação com tudo o que vem acontecendo na sociedade no contexto da pandemia, não podendo desconectá-lo da totalidade do processo de ensino-aprendizagem. Essa compreensão se faz imperativa na consideração da oferta do ERE, uma vez que “[...] as partes se encontram em relação de interna interação e conexão entre si e com o todo, mas também que o todo não pode ser petrificado na abstração situada por cima das partes, visto que o todo se cria a si mesmo na interação das partes<sup>41</sup>”.

Nessa perspectiva, o sujeito e o processo de ensino-aprendizagem não podem ser compreendidos de forma isolada ou naturalizada, uma vez que não se confundem, não se fundem, nem se identificam, mas que se constituem dialeticamente por meio da mediação. E, considerando a mediação de todo o processo, Kosik<sup>41</sup>, traz que, cada elemento da relação (aqui considerados o docente e cada estudante) se constituem histórica e dialeticamente, tendo condições

[...] de um lado, definir a si mesmo, e de outro, definir o todo; ser ao mesmo tempo produtor e produto; ser revelador e ao mesmo tempo determinado; ser revelador e ao mesmo tempo decifrar a si mesmo; conquistar o próprio significado autêntico e ao mesmo tempo conferir um sentido a algo mais (p. 49).

Mais do que nunca, torna-se imprescindível tornar o processo de ensino-aprendizagem significativo e impulsionar a ampliação da ZDP coletiva, pelo atendimento dos afetos, necessidades e interesses, suscitando diferentes situações de aprendizagem, em uma reorganização de cenários, propostas e instrumentos que possibilitem a criação de novos significados e, conseqüentemente, uma aprendizagem que conduza o desenvolvimento de todos os envolvidos<sup>42, 40</sup>.

Considerando a ideia da relação dialética entre as partes e o todo, falar em desenvolvimento coletivo engloba, necessariamente, a inclusão de todos os estudantes, com suas particularidades – dificuldades, estilos e habilidades. Com isso, é importante frisar que diferentes estratégias e recursos devem ser utilizados visando atender aos diferentes estilos de aprendizagem dos estudantes, para que todos possam se engajar, se expressar e demonstrar seu desenvolvimento, como sugerido pela perspectiva do Desenho Universal da Aprendizagem (DUA)<sup>43</sup>. No contexto do ERE, Hodges et al.<sup>36</sup> chamam a atenção para a necessidade de focar a discussão do processo de ensino-aprendizagem na acessibilidade dos materiais e recursos disponibilizados, considerando que, na perspectiva do DUA, os ambientes de aprendizagem sejam flexíveis, inclusivos e centrados nos estudantes<sup>36</sup>.

Do ponto de vista das especificidades de cada curso, um aspecto importante a se considerar no planejamento do ERE, são as competências a serem desenvolvidas para atender ao perfil do egresso previsto em seu Projeto Político Pedagógico. Nessa direção, cabe uma atenta análise dos componentes curriculares passíveis de serem ofertados no formato da ERE, com foco nos conteúdos essenciais e para o desenvolvimento do conjunto de habilidades possíveis (cognitivas, psicomotoras e afetivas), considerando a totalidade da circunstância histórica na qual se insere. É também importante ponderar que, diante da exclusividade da situação, algumas habilidades sejam priorizadas em detrimento de outras, a exemplo das cognitivas em relação às psicomotoras e afetivas, que envolvem, na maior parte das vezes, atividades e interações interpessoais presenciais.

Acrescido a isso, com a suspensão de inúmeras atividades de diversos setores da sociedade que serviam de cenário de prática para os Cursos de Graduação, as atividades práticas e estágios durante o período de pandemia também foram suspensos. O seu retorno, mesmo que gradual, depende de uma série de protocolos de segurança sanitária, fazendo com que a relação entre teoria e prática, indissociável e imprescindível para algumas áreas de conhecimento, nesse período, fique extremamente prejudicada. Com isso, um grande risco que se assume com o ERE é o reforço da dicotomia entre teoria e prática, tão fortemente combatido pelas diretrizes para o ensino superior de qualidade nos últimos anos. Dependendo das estratégias utilizadas pelas IES no retorno das atividades presenciais, o percurso formativo dos estudantes de alguns cursos, como os da área da saúde, por exemplo, pode ser comprometido de forma irreversível.

Um último ponto a ser considerado no ERE, mas não menos importante do que os demais, é o do processo de avaliação. Esse tema, um dos mais discutidos na Educação Superior, ainda é permeado por muitos questionamentos e segue como um dos principais desafios para a Educação como um todo, que se potencializa diante das dificuldades de implementação de todos os outros componentes do processo de ensino-aprendizagem imprescindíveis às suas definições, como por exemplo, a metodologia.

Oliveira e Souza<sup>44</sup> destacam a necessidade de superar o processo avaliativo tradicional do estudante baseado no uso de 'provas', para definir sua aprendizagem nesse período<sup>44</sup>. Além disso, os autores colocam como crucial a relação entre docente-discente no processo de ensino-aprendizagem, no tocante à identificação de dificuldades dos estudantes e redirecionamento da metodologia para saná-las, assim como a importância do afeto no desenvolvimento de ambas as partes. Nesse sentido, recorrem a ideia de que o docente deve refletir criticamente acerca de sua prática, adequando-a à realidade premente e criando formas inovadoras para a avaliação.

Já Hodges et al.<sup>36</sup> trazem a necessidade de avaliação do próprio ERE e propõem que as IES a façam a partir de quatro domínios: contexto, entrada, processo e produto. Os autores recomendam ainda que o foco avaliativo esteja nos elementos contextuais da oferta da ERE, daqueles relacionados à estrutura ofertada pela IES para o desenvolvimento docente e das atividades de ERE (entrada) e do próprio processo de oferta desta modalidade, deixando um peso menor para a avaliação do produto (aprendizagem) e refletindo, inclusive, sobre a possibilidade de modificações na política institucional de aprovação/progressão e de verificação da adequação das mesmas para tal circunstância.

Com tudo o que já foi discutido até o momento, fica clara a necessidade de ajuste e adequação dos docentes e suas atividades para esse momento histórico. Para Tardiff<sup>45</sup>, o trabalho docente não pode ser visto mera ou exclusivamente como tarefa de um técnico ou executor, esse se traduz num conjunto de interações personalizadas com os alunos para se obter a participação deles em seu próprio processo de formação e atender às suas diferentes necessidades. Com o avanço tecnológico, as relações e os processos de trabalho docente estão em constante transformação, requerendo do professor aptidões para o uso das TIC, e conseqüentemente o desenvolvimento de novos saberes, habilidades e competências docentes<sup>46</sup>. Dentre os saberes envolvidos na atividade docente, dois se destacam quando se pensa nesse tema: o saber da formação profissional adquiridos pelas instituições formadoras e os saberes experienciais que são resultados da sua vivência profissional no espaço-tempo e nas relações estabelecidas entre seus pares e alunos<sup>47</sup>.

Para que o professor atue e domine essas tecnologias e ambientes virtuais, é necessário capacitação e a modificação da lógica tradicional do ensino centrada em aulas expositivas, requerendo planejamento, adequação das formas de avaliação e desenvolvimento de atividade ensino-aprendizagem com participação mais colaborativa<sup>48</sup>.

O uso das ferramentas tecnológicas e de ambientes virtuais para as atividades de ensino-aprendizagem podem vir carregadas do aumento do trabalho docente, intensificação da sua jornada de trabalho, exposição prolongada ao uso dessas tecnologias, comprometimento da sua saúde e qualidade de vida<sup>46</sup>, interferindo no seu tempo privado, destinados a atividades com a família e ao lazer, implicando em maior gerência das suas atividades e do tempo<sup>49</sup>.

Além de tornar porosa a relação entre o trabalho e a vida privada, o trabalho remoto transfere toda a responsabilidade e os custos das atividades realizadas de forma online/digital para os docentes, que precisam arcar com os custos de internet, energia, entre outros. Assim, se observa uma maior e ascendente precarização do trabalho docente a partir do início da pandemia e da suspensão das atividades de

ensino presenciais<sup>50</sup>.

Na atualidade, o ERE tem implicado desafios para os docentes, que necessitarão adaptar suas atividades pedagógicas ao formato remoto sem que isso implique em prejuízo do processo de ensino-aprendizagem, garantindo o seu interesse e engajamento nas atividades propostas, com um olhar especial para aqueles discentes com dificuldades de acesso a esse tipo de ensino.

Espera-se, desse modo, que haja maior apoio institucional, sobretudo suporte técnico e pedagógico, dimensionamento claro de objetivos e regras para o formato do modelo remoto, padronização no uso das plataformas de ensino online e das redes sociais pelo corpo docente, além de estimular a troca de conhecimentos digitais e metodologias entre os docentes da instituição. Os discentes também precisam estar cientes das medidas institucionais adotadas para que forneçam feedbacks constantemente<sup>51</sup>.

Ainda referente ao trabalho docente, o ensino remoto suscita questões acerca dos direitos autorais sobre o uso da imagem e voz do professor, especialmente quando as aulas são assíncronas. Sanções para a violação destes direitos estão previstas na Lei nº 9.610/18, art. 46, inciso IV, de 19 de fevereiro de 1998<sup>52</sup>. Durante a atividade de ensino, os materiais produzidos pelo docente para a aula constituem sua produção intelectual e sua reprodução ou divulgação, sem a devida autorização, pode constituir violação da lei. Questões como os desdobramentos políticos e legais do uso de imagens, videoaulas e materiais didáticos e possibilidade de sua utilização indevida também precisam ser consideradas e debatidas, dada as práticas políticas autoritárias e de ataque à liberdade de cátedra dos últimos tempos.

Soma-se a isto a questão do direito à vida privada e à intimidade, tanto para docente quanto para discente, que podem ter expostos seus ambientes domésticos de caráter privado. Deste modo, as possibilidades de ensino remoto, síncrono ou assíncrono, implicam inúmeras questões que requerem cuidado e debate amplo nas IES.

Pensando sobre essas questões, o grupo de trabalho do Ministério Público do Trabalho emitiu em junho de 2020 a Nota Técnica - GT - Covid-19 - 11/2020<sup>53</sup> que trata da defesa da saúde e demais direitos fundamentais dos professores quanto ao trabalho por meio de plataformas virtuais e/ou em *home office* durante a pandemia da Covid-19. Esta nota técnica, dentre os muitos pontos destacados, prevê a regulação dessa modalidade de trabalho com diálogo coletivo e com classes representativas, a observação de questões ergonômicas organizacionais e recursos e equipamentos necessários para o desenvolvimento desse trabalho, a saúde ocupacional, as jornadas de trabalho e organização do tempo, remuneração com garantias de valorização conforme o ensino presencial, da regulação dos direitos autorais, do apoio pedagógico e tecnológico institucional para a nova modalidade



de ensino.

Portanto, dada a complexidade da situação em que se encontra a população brasileira, convém reconhecer as particularidades existentes nos centros formativos que construíram estratégias e alternativas em defesa do direito ao trabalho e ao ensino, ainda que nos caiba problematizar esta delicada realidade, sem perder a criticidade.

#### 4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tem se verificado no processo de expansão da educação superior brasileira um esvaziamento da discussão a respeito da própria concepção de ‘educação de qualidade’, como aquela que comporta valores críticos e oportuniza o pleno desenvolvimento humano, o exercício da cidadania e a qualificação para o trabalho<sup>7</sup>. Morosini e Fernandes<sup>15</sup> atentam, ainda, para o fato de que as ideias neoliberais infiltraram as políticas locais e engendraram discursos políticos e econômicos que fortalecem a cultura da “*immediatez do presentismo*”, do pragmatismo, que tem adentrado ao ambiente sociocultural e acadêmico.

Destarte, neste cenário de pandemia provocada pela Covid-19, ressalta-se a importância de análises cuidadosas do amparo legal e das concepções pedagógicas dos modelos que vêm sendo adotados pelas Universidades brasileiras para o desenvolvimento pedagógico<sup>54</sup>. Em grande medida, a prática do trabalho remoto implica em novas configurações das relações entre a esfera profissional e a esfera domiciliar, não havendo uma delimitação entre casa, família e trabalho. Pode-se encontrar falta de estrutura para a realização dessa modalidade de trabalho pelo professor e a sua adequação às necessidades das famílias.

De acordo com Hall et. al.<sup>38</sup>, um dos principais desafios a ser enfrentado, além das questões relacionadas à inclusão e acesso digitais, é o chamado “*digital use divide*”, que se refere ao uso das tecnologias de forma a transformar a aprendizagem dos que a utilizam e não apenas para cumprir tarefas, como preencher planilhas ou formulários, o que apenas transfere para os equipamentos eletrônicos, ações que anteriormente eram desenvolvidas no papel.

No que diz respeito a utilização do uso de tecnologias e ambientes virtuais de ensino-aprendizagem, ainda não há na literatura concordância e garantia de efetividade – até porque determinadas entidades de classes (como os da área da saúde) são contra a esta modalidade de ensino. Tais aspectos devem ser planejados com a devida cautela antes da sua devida implantação, especialmente quando se pensa nas dificuldades interpostas nas relações entre modelos pedagógicos, integração curricular, formação docente para o uso das tecnologias de informação e comunicação no ensino-aprendizagem e avaliação<sup>49, 55</sup>.

## LISTA DE ABREVIações

CEPAL	Comissão Econômica para a América Latina e o Caribe
Covid-19	Doença pelo coronavírus 2019 (do inglês "Coronavirus Disease 2019")
DEIMP	"Design e avaliação de pedagogias móveis inovadoras
EAD	Educação à Distância
ERE	Ensino Remoto Emergencial
FIES	Fundo de Financiamento Estudantil
IES	Instituições de Ensino Superior
ONU	Organização das Nações Unidas
PROUNI	Programa Universidade para Todos (ProUni)
REUNI	Reestruturação e Expansão das Universidades Federais (Reuni)
TIC	Tecnologia da Informação e Comunicação
UAB	Universidade Aberta do Brasil (UAB)

## REFERÊNCIAS

1. Stallivieri L. El sistema de educación superior de Brasil: Características, tendencias y perspectivas. Universidades. [acesso em 2020 jul. 31]. Disponível em: [\\_ http://flacso.org.br/?publication=o-sistema-de-ensino-superior-do-brasil-caracteristicas-tende](http://flacso.org.br/?publication=o-sistema-de-ensino-superior-do-brasil-caracteristicas-tende).
2. Comissão Econômica para a América Latina e o Caribe (CEPAL). Panorama Social da América Latina. [Acesso em: 10 jul. 2020]. Disponível em: [Disponível em: \\_https://www.cepal.org/pt-br/publicaciones/44412-panorama-social-america-latina-2018-documento-informat](https://www.cepal.org/pt-br/publicaciones/44412-panorama-social-america-latina-2018-documento-informat).
3. Todos pela educação. [Acesso em: 10 jul. 2020]. Disponível em: [Disponível em: \\_https://www.todospelaeducacao.org.br/conteudo/Educacao-na-pandemia-Ensino-a-distancia-da-importante-solucao-emergencial\\_-mas-resposta-a-altura-exige-plano-para-volta-as-aulas](https://www.todospelaeducacao.org.br/conteudo/Educacao-na-pandemia-Ensino-a-distancia-da-importante-solucao-emergencial_-mas-resposta-a-altura-exige-plano-para-volta-as-aulas).
4. Sampaio HMS. Ensino superior no Brasil: o setor privado. São Paulo: HUCITEC/FAPESP; 2000.
5. Aguiar V. Um balanço das políticas do governo Lula para a educação superior: continuidade e ruptura. Revista Sociologia e Política. 2016; 24(57): 113-126.
6. Sant'ana RS, Carmo AO, Ortiz FG. A Universidade pública e os desafios postos a formação em serviço social no Brasil. Ser. Soc. & Saúde. 2016; 15(1): 15-36.
7. Diniz RV, Goergen PL. Educação Superior no Brasil: panorama da contemporaneidade. Avaliação. 2019; 24(3): 573-593.
8. Sguissardi V. Educação superior no Brasil: democratização ou massificação mercantil? Revista Educ. Soc. 2015; 36(133): 867-889.

9. Schwartzman S. A educação superior e os desafios do século XXI: uma introdução. In: Schwartzman S. A educação superior na América Latina e os desafios do século XXI. Campinas: Unicamp, 2014. p. 15-45.
10. Cunha MI, et al. As políticas públicas de avaliação e docência: impactos e repercussões. In: Cunha MI. (org.). Formatos avaliativos e concepções de docência. Campinas: Autores Associados; 2005. p. 5-48.
11. Chauí MA Universidade operacional. Avaliação: Revista da Avaliação da Educação Superior. 1999. [acesso em 2020 jul. 31]. Disponível em: [\\_ http://periodicos.uniso.br/ojs/index.php/avaliacao/article/view/1063](http://periodicos.uniso.br/ojs/index.php/avaliacao/article/view/1063).
12. Costa SL.; Dias SMB. A permanência no ensino superior e as estratégias institucionais de enfrentamento da evasão. *Jornal de Políticas Educacionais*. 2015; 9(17): 51–60.
13. Lopes MGA.; Vallina K, Sasaki Y. A mercantilização do ensino superior no contexto atual: considerações para o debate. *Interfaces Científicas – Educação*. 2018; 6(2): 29-44.
14. Pereira DL. Expansão dos cursos de Serviço Social na modalidade EAD no Brasil: análise da tendência à desqualificação profissional. In: Pereira, L, Almeida, NLT (Org.). *Coletânea nova de serviço social*. Rio de Janeiro: Lumen Juris; 2013. p.55-73.
15. Morosini MC, Fernandes CMB. Educação Superior: universidade e o projeto de formação cidadã. *Educação*. 2011. 36(3): 465-482.
16. Agência Brasil. Mapa do Ensino Superior aponta maioria feminina e branca. [acesso em 2020 jul. 31]. Disponível em: [\\_https://agenciabrasil.ebc.com.br/educacao/noticia/2020-05/mapa-do-ensino-superior-aponta-para-maioria-feminina-e-branca](https://agenciabrasil.ebc.com.br/educacao/noticia/2020-05/mapa-do-ensino-superior-aponta-para-maioria-feminina-e-branca).
17. Daniel SJ. *Educations and the COVID-19 pandemic*. *Prospects*. 2020; 28 (1): 1-6.
18. Seymour-Walsh AE, Weber A, Bell A. Pedagogical foundations to online lectures in health professions education. *Rural and Remote Health*. 2020; 20: 60-38.
19. Brasil. Portaria n. 343 de 17 de março de 2020. Dispõe sobre a substituição das aulas presenciais por aulas em meios digitais enquanto durar a situação de pandemia do Novo Coronavírus - COVID-19. [acesso em 2020 jul. 31]. Disponível em: [\\_http://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n-343-de-17-de-marco-d](http://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n-343-de-17-de-marco-d).
20. Brasil. Portaria n. 544 de 16 de junho de 2020. Dispõe sobre a substituição das aulas presenciais por aulas em meios digitais, enquanto durar a situação de pandemia do novo coronavírus - Covid-19, e revoga as Portarias MEC nº 343, de 17 de março de 2020, nº 345, de 19 de março de 2020, e nº 473, de 12 .
21. Brasil. Lei n. 12.711 de 29 de agosto de 2012. Dispõe sobre o ingresso nas universidades federais e nas instituições federais de ensino técnico de nível médio. [acesso em: 29 jul. 2020]. Disponível em: [\\_ http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=1&data=30/08/2012](http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=1&data=30/08/2012).

22. Andifes. Pesquisa do perfil socioeconômico e cultural dos estudantes de graduação: das instituições federais de ensino superior brasileiras. [acesso em: 29 jul. 2020]. Disponível em: <http://www.andifes.org.br/>.
23. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. A Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua (PNAD). 2018. [acesso em: 29 jul. 2020]. Disponível em: [https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101657\\_informativo.pdf](https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101657_informativo.pdf).
24. Al RF et. Supporting the continuation of teaching and learning during the COVID-19 Pandemic. 2020. [Acesso em: 29 jul. 2020]. Disponível em: <http://www.canal4.pt/supporting-the-continuation-of-teaching-and-learning-during-the-Covid-19-pandemic>.
25. Andifes. Andifes aponta desigualdade social em utilização de ensino remoto. 2020. [acesso em: 29 jul. 2020]. Disponível em: <https://correiadoestado.com.br/cidades/andifes-aponta-desigualdade-social-em-utilizacao-de-ensino-remoto/371925>.
26. UFMG. Planejamento para a retomada das atividades na UFMG [internet]. 2020. [Acesso em: 01 jul. 2020]. Disponível em: <https://ufmg.br/coronavirus>.
27. Azevedo M. UFPE volta a ter aulas dia 17 de agosto. 2020. [Acesso em: 10 jul. 2020]. Disponível em: <https://jc.ne10.uol.com.br/colunas/enem-e-educacao/2020/07/11953789-ufpe-volta-a-ter-aulas-dia-17-de-agosto--mas-num-semester-extra-e-com-ensino-remoto.htm>.
28. Schmidt B, Crepaldi MA, Bolze SDA, Neiva-Silva L, Demenech LM. Saúde mental e intervenções psicológicas diante da pandemia do novo coronavírus (COVID-19). Estudos de Psicologia. 2020; 37: 01-13. Estud Psicol.
29. Major A, Calandrino T. Beyond chunking: micro-learning secrets for effective online design. FDLA Journal 2018; 3(1): 13.
30. Kruger-Ross MJ, Waters RD. Predicting online learning success: applying the situational theory of publics to the virtual classroom. Computers & Education. 2013; 61: 176-184.
31. Rakes GC, Dunn KE. The impact of online graduate students' motivation and self-regulation on academic procrastination. Journal of Interactive Online Learning. 2019; 9: 1.
32. Iyer P, Aziz K, Ojcius DM. Impact of COVID-19 on dental education in the United States. J Dent Educ. 2020; 84(6): 718-722.
33. Jones SE. Reflections on the lecture: outmoded medium or instrument of inspiration? Journal of Further and Higher Education 2007; 31(4): 397-406.
34. Harasim L. Learning theory and online technologies. New York: Taylor & Francis; 2017.
35. Roberts D. The engagement agenda, multimedia learning and the use of images in higher education lecturing: or, how to end death by PowerPoint. Journal of Further and Higher Education 2018; 42(7): 969-985.

36. Hodges C. The difference between emergency remote teaching and online learning. *Educause Review*. [Acesso em: 10 jul. 2020]. Disponível em: <https://er.educause.edu/articles/2020/3/the-difference-between-emergency-remote-teaching-and-online-l>.
37. Arruda EP. Educação remota emergencial: elementos para políticas públicas na educação brasileira em tempos de Covid-19. *EmRede - Revista de Educação a Distância*. 2020; 7(1): 257-275.
38. Hall T, Connolly C, Ó Grádaigh S, Burden K, Kearney M, Schuck S, Bottema J, Cazemier G, Hustinx W, Evens M, Koenraad T, Makridou E KP. Education in precarious times: a comparative study across six countries to identify design priorities for mobile learning in a pandemic. *Information and Learning Sciences*. 2020; Vol. ahead-of-print N. ahead-of-print.
39. Vigotski LS. *A formação social da mente: o desenvolvimento dos processos psicológicos superiores*. 5. ed. São Paulo: Martins Fontes; 1996.
40. Newman F, Holzman L. *Lev Vygotsky: cientista revolucionário*. 2. ed. São Paulo: Edições Loyola; 2014.
41. Kosik K. *Dialética do concreto*. 7. ed. São Paulo: Paz e Terra; 2002.
42. Kravtsova EE. Pesquisas contemporâneas na área da psicologia histórico-cultural. In: VERESK – cadernos acadêmicos internacionais: Estudos sobre a perspectiva histórico-cultural de Vigotski. Brasília: UniCEUB; 2014. p. 43-64.
43. Prajs JLS, Rosa VF. Organização da atividade de ensino a partir do desenho universal de aprendizagem: das intenções às práticas inclusivas. *Polyphonia*. 2014; 25(2): 359-374.
44. Oliveira H do B, Souza FS de. Do conteúdo programático ao sistema de avaliação: reflexões educacionais em tempos de pandemia (Covid-19). *Boletim de Conjuntura (BOCA)*. 2020; 2(5): 15-24.
45. Tardif M. *Saberes docentes e formação profissional*. 15th ed. Petrópolis, RJ: Editora Vozes; 2013.
46. Cecílio S, Reis BM. Trabalho docente na era digital e saúde de professores universitários. *Educ. Teor. e Prática*. 2016; 26(52): 295-311.
47. Freitas DA, Santos EMS, Lima LVS, Miranda LN, Vasconcelos EL, Nagliate PC. Saberes docentes sobre processo ensino-aprendizagem e sua importância para a formação profissional em saúde. *Interface - Comun Saúde, Educ*. 2016; 20(57):437-48.
48. Associação Nacional das Universidades Particulares. Educação pós-pandemia e a urgência da transformação digital. [Acesso em: 10 jul. 2020]. Disponível em: <https://anup.org.br/noticias/educacao-pos-pandemia-e-a-urgencia-da-transformacao-digital/>.
49. Cogo ALP, Pedro ENR, Silva APSS, Valli GP, Specht AM. Tecnologias digitais no ensino de graduação em enfermagem: as possibilidades metodológicas por docentes. *Ver. Eletrônica*

Enferm. 2011; 13(4): 657–64.

50. Normanha R. A epidemia da precarização: quarentena, EaD e trabalho docente. [Acesso em: 10 jul. 2020]. Disponível em: <https://medium.com/@revistadireitopuc/a-epidemia-da-precarizacao-quarentena-ead-e-trabalho-docente-6927039b316d>.

51. Rabello ME. Lições do coronavírus: ensino remoto emergencial não é EAD. Desafios da Educação. [Acesso em: 10 jul. 2020]. Disponível em: <https://desafiosdaeducacao.grupoa.com.br/coronavirus-ensino-remoto/>.

52. Brasil. Lei nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998. Altera, atualiza e consolida a legislação sobre direitos autorais e dá outras providências. [Acesso em: 06 ago. 2020]. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/l9610.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9610.htm).

53. Trabalho MP do. Defesa da saúde e demais direitos fundamentais de professoras e professores quanto ao trabalho por meio de plataformas virtuais e/ou em home office durante o período da pandemia. [Acesso em: 06 ago. 2020]. Disponível em: <https://mpt.mp.br/pgt>.

54. Associação Brasileira de Ensino e Pesquisa em Serviço Social, Executiva nacional de Estudantes de Serviço Social, Conselho Regional de Serviço Social do Rio de Janeiro CF de SS. Trabalho e ensino remoto emergencial. [Acesso em: 10 jul. 2020]. Disponível em: <http://www.abepss.org.br/noticias/trabalho-e-ensino-remoto-emergencial-386>.

55. Goudouris ES, Giannella TR, Struchiner M. Tecnologias de Informação e Comunicação e Ensino Semipresencial na Educação Médica. Rev. Bras. Educ. Med. 2013; 37(3): 396-407.

## **SOBRE OS ORGANIZADORES**

**JULIANE CABRAL SILVA** - Graduação em Fisioterapia pela Universidade Estadual de Pernambuco (UPE). Especialização em Fisioterapia Dermatofuncional pelo Centro Universitário Augusto Motta (UNISUAM). Mestrado em Biociências pela Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF). Doutorado em Biotecnologia em Saúde pela Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO). Docente da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL), do Centro Universitário CESMAC e do Programa de Pós-graduação em Análises de Sistemas Ambientais no CESMAC.

**KELLY CRISTINA LIRA DE ANDRADE** - Graduação em Fonoaudiologia pela Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL). Especialização em Audiologia pelo Conselho Federal de Fonoaudiologia (CFFa). Mestrado em Saúde da Comunicação Humana pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Doutorado em Biotecnologia em Saúde pela Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO). Docente da UNCISAL, do Centro Universitário CESMAC e do Programa Associado de Pós-graduação em Fonoaudiologia entre Universidade Federal da Paraíba (UFPB), Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN) e UNCISAL.

**JOSÉ ROBERTO DE OLIVEIRA FERREIRA** - Graduação em Farmácia pela Universidade Federal de Alagoas (UFAL). Especialização em Biotecnologia pela Universidade Estadual de Maringá (UEM). Mestrado em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará (UFC). Doutorado em Oncologia pela Fundação Antônio Prudente - Hospital A.C. Camargo. Docente da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL).

**DAVID DOS SANTOS CALHEIROS** - Graduação em Terapia Ocupacional pela Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL) e em Educação Física pela Universidade Federal de Alagoas (UFAL). Mestrado e Doutorado em Educação Especial pela Universidade Federal de São Carlos (UFSCar). Docente do Curso de Terapia Ocupacional e do Mestrado Profissional Ensino em Saúde e Tecnologia da UNCISAL.

## SOBRE OS REVISORES

**APARECIDA TIEMI NAGAO-DIAS** - Graduação em Biologia Modalidade médica pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Doutorado em Microbiologia e Imunologia pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Professora da Universidade Federal do Ceará (UFC). Docente do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Ceará (UFC). Docente do Programa de Pós-graduação em Biotecnologia - Doutorado em Rede de Biotecnologia - RENORBIO.

**CARLOS KAZUO TAGUCHI** - Graduação em Fonoaudiologia pela Universidade de São Paulo (USP). Doutorado em Distúrbios da Comunicação Humana (Fonoaudiologia) pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Docente da Universidade Federal de Sergipe - Campus São Cristovão (UFS).

**DAVID DOS SANTOS CALHEIROS** - Graduação em Terapia Ocupacional pela Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL) e em Educação Física pela Universidade Federal de Alagoas (UFAL). Doutorado em Educação Especial pela Universidade Federal de São Carlos (UFSCar). Docente do Curso de Terapia Ocupacional e do Mestrado Profissional Ensino em Saúde e Tecnologia da UNCISAL.

**GENILDO CAVALCANTE FERREIRA JÚNIOR** - Graduação em Ciências Biológicas pela Universidades Estadual de Alagoas (UNEAL) e Odontologia pela Universidade Federal de Alagoas (UFAL). Doutorado em Ciências pela Universidade Federal de Alagoas (UFAL) e em Química Analítica pela Université de Strasbourg – França. Docente de Ensino Básico, Técnico e Tecnológico (EBTT/IFAC)

**HEMERSON IURY FERREIRA MAGALHAES** - Graduação em Farmácia pela Universidade Federal do Ceará (UFC). Doutorado em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará (UFC). Docente do curso de Farmácia da Universidade Federal da Paraíba (UFPB). Docente do Programa de Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos da Universidade Federal da Paraíba (UFPB). Docente do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade do Estado da Bahia (UNEB).

**ISABEL DIELE SOUZA LIMA PIO** - Graduação em Farmácia pela Universidade Federal da Bahia (UFBA). Mestrado em Ciências da Saúde e Biológicas pela Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF). Doutoranda em Biotecnologia na Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS). Docente da Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF).



**JOSÉ ROBERTO DE OLIVEIRA FERREIRA** - Graduação em Farmácia pela Universidade Federal de Alagoas (UFAL). Doutorado em Oncologia pela Fundação Antônio Prudente - Hospital A.C. Camargo. Docente da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL).

**JULIANE CABRAL SILVA** - Graduação em Fisioterapia pela Universidade Estadual de Pernambuco (UPE). Doutorado em Biotecnologia em Saúde pela Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO). Docente da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL), do Centro Universitário CESMAC e do Programa de Pós-graduação em Análises de Sistemas Ambientais no CESMAC.

**KARINA PAES ADVÍNCULA** - Graduação em Fonoaudiologia pela Universidade Católica de Pernambuco (UNICAP). Doutorado em Neuropsiquiatria e Ciência do Comportamento pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Docente da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

**KÁTIA DA CONCEIÇÃO MACHADO** - Graduação em Biomedicina pelo Centro Universitário de Saúde, Ciências Humanas e Tecnológicas do Piauí – (UNINOVAFAPI). Graduação em Farmácia pela Associação de Ensino Superior do Piauí (AESPI). Doutorado em Biotecnologia – Rede Norte/Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO/UFPI). Docente na Associação de Ensino Superior do Piauí (AESPI) e na Faculdade do Piauí (FAPI).

**KELLY CRISTINA LIRA DE ANDRADE** - Graduação em Fonoaudiologia pela Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL). Doutorado em Biotecnologia em Saúde pela Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO). Docente da UNCISAL, do Centro Universitário CESMAC e do Programa Associado de Pós-graduação em Fonoaudiologia entre Universidade Federal da Paraíba (UFPB), Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN) e UNCISAL.

**LAÉRCIO POL FACHIN** - Graduação em Biomedicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Doutorado em Biologia Celular e Molecular pela UFRGS. Docente do Centro Universitário CESMAC e do Centro Universitário Mario Pontes Jucá (UMJ).

**MAÍRA FERREIRA DO AMARAL** - Graduação em Terapia Ocupacional pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Doutorado em Ciências da Reabilitação pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Professora efetiva do Departamento de Terapia Ocupacional da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM).

**MÁRCIA CRISTINA PENA FIGUEIREDO** - Graduação em Biomedicina pela Universidade de Marília (UNIMAR). Doutorado em Oncologia na Fundação Antônio Prudente - A. C. Camargo Cancer Center. Docente da Universidade Paulista (UNIP-São Paulo).

**MARIANA GURIAN MANZINI** - Graduação em Terapia Ocupacional pela Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP). Doutorado em Educação Especial pela UFSCar. Docente Substituta da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar).

**SORAYA DAYANNA GUIMARÃES SANTOS** - Graduação em Educação Física pela Universidade Federal de Alagoas (UFAL). Doutorado em Educação pela UFAL. Docente do Departamento de Educação Física e do Programa de Pós-Graduação em Educação da Universidade Federal de Viçosa (UFV).

**TACIANA MIRELY MACIEL HIGINO** - Graduação em Biomedicina pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Doutorado em Biociências e Biotecnologia Em Saúde - Instituto Aggeu Magalhães/Fiocruz -PE. Pesquisadora na Fundação Altino Ventura.

## SOBRE OS AUTORES

**ADRIANE BORGES CABRAL** - Graduação em Biomedicina pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Doutorado em Medicina Tropical pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Docente da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL), do Centro Universitário CESMAC e do Programa de Pós-graduação em Análises de Sistemas Ambientais no CESMAC.

**ALDENIR FEITOSA DOS SANTOS** - Graduação em Química pela Universidade Federal de Alagoas (UFAL). Doutorado em Química e Biotecnologia pela Universidade Federal de Alagoas (UFAL). Docente da Universidade Estadual de Alagoas (UNEAL), do Centro Universitário CESMAC e do Programa de Pós-graduação em Análises de Sistemas Ambientais no CESMAC.

**ALESSANDRA BONORANDI DOUNIS** - Graduação em Terapia Ocupacional pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Doutorado em Educação pela Universidade Federal de Alagoas (UFAL). Docente da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL).

**ALINE TENÓRIO LINS CARNAÚBA** - Graduação em Fonoaudiologia pela Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL). Doutorado em Biotecnologia em Saúde pela Universidade de Federal de Alagoas (UFAL). Docente do Centro Universitário CESMAC e do Programa Associado de Pós-graduação em Fonoaudiologia entre Universidade Federal da Paraíba (UFPB), Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN) e UNCISAL.

**ALLANA BANDEIRA CARRILHO** - Graduanda em Medicina no Centro Universitário CESMAC. Graduação em Enfermagem pelo Centro Universitário CESMAC. Especialização em Programa Saúde da Família pela Universidade Estácio de Sá (UNESA).

**ARTHUR MAIA PAIVA** - Graduação em Medicina pela Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL). Doutorado em Medicina Tropical pela Universidade de São Paulo (USP). Docente do Centro Universitário Cesmac. Médico Infectologista com área de atuação em Medicina Tropical do Hospital Universitário Prof. Alberto Antunes da Universidade Federal de Alagoas (HUPAA-UFAL) e da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL).

**BRUNA DOS SANTOS SOUSA** - Graduanda em Ciências Biológicas pela Universidade Federal do Piauí (UFPI).

**DANIELLE CUSTÓDIO LEAL** - Graduação em Medicina Veterinária pela Universidade Federal da Bahia (UFBA). Doutorado no Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal nos Trópicos pela Universidade Federal da Bahia (UFBA). Médica Veterinária da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL).

**DAVID DOS SANTOS CALHEIROS** - Graduação em Terapia Ocupacional pela Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL) e em Educação Física pela Universidade Federal de Alagoas (UFAL). Doutorado em Educação Especial pela Universidade Federal de São Carlos (UFSCar). Docente da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL).

**DEUZILANE MUNIZ NUNES** - Graduação em Farmácia pela Universidade Federal do Ceará (UFC). Doutorado em Ciências Médicas pela Universidade Federal do Ceará (UFC). Docente da Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF).

**ELIZÂNGELA DIAS CAMBOIM** - Graduação em Fonoaudiologia pela Universidade Católica de Pernambuco (UNICAP). Doutorado em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Docente da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL).

**EMANUELE MARIANO DE SOUZA SANTOS** - Graduação em Terapia Ocupacional pela Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL). Mestrado em Ensino na Saúde pela Universidade Federal de Alagoas (UFAL). Doutoranda em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Sergipe (UFS). Docente da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL).

**FELIPE CAMILO SANTIAGO VELOSO** - Graduação em Medicina pela Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL). Mestrando em Ciências Médicas pela Universidade Federal de Alagoas (UFAL).

**FELIPE CAVALCANTI CARNEIRO DA SILVA** - Graduação em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF). Doutorado em Oncologia pela Fundação Antônio Prudente - Hospital A.C. Camargo. Docente da Universidade Federal do Piauí (UFPI). Docente do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Piauí (UFPI).

**FERNANDO WAGNER DA SILVA RAMOS** - Graduação em Biomedicina pelo Centro Universitário CESMAC. Doutorado em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Alagoas

(UFAL). Biomédico da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL) e da Secretaria Estadual da Saúde de Alagoas (SESAU). Docente do Centro Universitário Cesmac.

**FLÁVIA CALHEIROS DA SILVA** - Graduação em Terapia Ocupacional pela Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL). Mestrado em Psicologia pela Universidade Federal de Alagoas (UFAL). Docente da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL).

**ILKA DO AMARAL SOARES** - Graduação em Fonoaudiologia pela Universidade Católica de Pernambuco (UNICAP). Doutorado em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Docente da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL).

**JACKSON ROBERTO GUEDES DA SILVA ALMEIDA** - Graduação em Farmácia pela Universidade Federal da Paraíba (UFPB). Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos pelo Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos pela Universidade Federal da Paraíba (UFPB). Docente da Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF), do Programa de Pós-Graduação em Biociências da UNIVASF, do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO) e do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS).

**JESSÉ MARQUES DA SILVA JUNIOR PAVÃO** - Graduação em Agronomia pela Universidade Federal de Alagoas (UFAL). Doutorado em Agronomia/Fisiologia Vegetal pela Universidade Federal de Lavras (UFLA). Pesquisador do Centro de Referência em Recuperação de Áreas Degradadas (CRAD) do Baixo São Francisco, da Universidade Federal de Alagoas. Docente do Centro Universitário CESMAC e do Programa de Pós-graduação em Análises de Sistemas Ambientais no CESMAC.

**JHONY WILLAMS GUSMÃO DO NASCIMENTO** - Graduação em Medicina pela Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL). Doutorando em Biotecnologia em Saúde pela Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO).

**JOÃO MARCELO DE CASTRO E SOUSA** - Graduação em Ciências Biológicas pela Universidade Federal do Piauí (UFPI). Doutorado em Ciências pela Universidade Estadual de Maringá (UEM). Docente da Universidade Federal do Piauí (UFPI). Docente do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas e do Programa de Pós-Graduação em Ciências e Saúde da Universidade Federal do Piauí (UFPI). Docente do Programa de Pós-graduação em Biotecnologia pela Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO).

**JOSÉ ROBERTO DE OLIVEIRA FERREIRA** - Graduação em Farmácia pela Universidade Federal de Alagoas (UFAL). Doutorado em Oncologia pela Fundação Antônio Prudente - Hospital A.C. Camargo. Docente da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL).

**JULIANA MIKAELLY DIAS SOARES** - Graduação em Nutrição pela Universidade de Pernambuco (UPE). Doutorado em Biotecnologia em Saúde pelo Programa da Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO). Docente da faculdade UNINASSAU Petrolina.

**JULIANE CABRAL SILVA** - Graduação em Fisioterapia pela Universidade Estadual de Pernambuco (UPE). Doutorado em Biotecnologia em Saúde pela Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO). Docente da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL), do Centro Universitário CESMAC e do Programa de Pós-graduação em Análises de Sistemas Ambientais no CESMAC.

**KLAYSIA MOREIRA RAMOS** - Graduação em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Alagoas (UFAL). Doutorado em Oncologia pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA). Docente da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL).

**KELLY CRISTINA LIRA DE ANDRADE** - Graduação em Fonoaudiologia pela Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL). Doutorado em Biotecnologia em Saúde pela Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO). Docente da UNCISAL, do Centro Universitário CESMAC e do Programa Associado de Pós-graduação em Fonoaudiologia entre Universidade Federal da Paraíba (UFPB), Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN) e UNCISAL.

**KLINGER VAGNER TEIXEIRA DA COSTA** - Graduação em Medicina pela Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL). Doutorado em Biotecnologia em Saúde pela Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO). Docente do Centro Universitário CESMAC e do Programa Associado de Pós-graduação em Fonoaudiologia entre Universidade Federal da Paraíba (UFPB), Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN) e UNCISAL.

**LAURALICE RAPOSO MARQUES** - Graduação em Fonoaudiologia pela Universidade Católica de Pernambuco (UNICAP). Doutorado em Saúde Materno Infantil pelo Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP). Docente da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL).

**LIDIANE MEDEIROS MELO** - Graduação em Terapia Ocupacional pela Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL). Mestranda em Ensino em Saúde e Tecnologia pela UNCISAL. Terapeuta Ocupacional do Serviço de Atenção Domiciliar – Melhor em Casa, rede pública municipal de Teotônio Vilela – AL.

**LILIANE CORREIA TOSCANO DE BRITO DIZEU** - Graduação em Fonoaudiologia pela Universidade Católica de Pernambuco (UNICAP). Doutorado em Linguística pelo Programa de Pós-Graduação em Letras e Linguística da Universidade Federal de Alagoas (UFAL). Docente da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL).

**LUCAS TORRES COELHO FREITAS** - Graduação em Ciência da Computação pela Universidade Federal de Sergipe (UFS). Graduando em Medicina pela Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL).

**LUCIANA APARECIDA CORÁ** - Graduação em Ciências Biológicas Modalidade Médica pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP). Doutorado em Farmacologia pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP). Docente da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL) e do Programa de Pós-graduação em Biotecnologia pela Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO).

**LUCIANA CASTELO BRANCO CAMURÇA FERNANDES** - Graduação em Fonoaudiologia pela Universidade de Fortaleza (UNIFOR). Mestrado em Distúrbio da Comunicação Humana pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Doutoranda em Biotecnologia em Saúde pela Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO). Docente da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL).

**LUIZ ARTHUR CALHEIROS LEITE** - Graduação em Biomedicina pelo Centro Universitário CESMAC. Doutorado em Bioquímica e Fisiologia pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Docente da Pós-graduação *lato sensu* em Hematologia do Centro Universitário CESMAC.

**LUIZ RICARDO BERBERT** - Graduação em Ciências Biológicas pelo Centro Universitário Celso Lisboa (CEUCEL). Doutorado em Biologia Celular e Molecular (Área de Imunologia/Farmacologia) pela Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ). Membro Técnico da Coordenação de Atividades em Modelos Biológicos Experimentais do Centro de Ciências da Saúde, na Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

**MARIA CLARA MOTTA BARBOSA VALENTE** - Graduação em Medicina pela Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL).

**MARIA DANIELMA DOS SANTOS REIS** - Graduação em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Alagoas (UFAL). Doutorado em Biologia Celular e Molecular pela Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ). Docente da Universidade Federal de Alagoas (UFAL). Docente do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Alagoas (UFAL).

**MARIA DO CARMO BORGES TEIXEIRA** - Graduação em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas de Santos (FCMS). Doutorado em Nefrologia pela Universidade de São Paulo (USP). Docente da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL) e do Centro Universitário Tiradentes (UNIT).

**MARVIN PAULO LINS** - Graduação em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Alagoas (UFAL). Doutorado em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Alagoas (UFAL). Técnico de Laboratório na Universidade Federal de Alagoas (UFAL). Docente da Faculdade Maurício de Nassau (UNINASSAU/Maceió).

**MONIQUE CARLA DA SILVA REIS** - Graduação em Terapia Ocupacional pela Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL). Doutorado em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Sergipe (UFS). Docente da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL) e do Mestrado Profissional Ensino em Saúde e Tecnologia da UNCISAL.

**PAULO MICHEL PINHEIRO FERREIRA** - Graduação em Ciências Biológicas pela Universidade Federal do Ceará (UFC). Graduação em Farmácia pela Associação de Ensino Superior do Piauí (AESPI). Doutorado em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará (UFC). Docente da Universidade Federal do Piauí (UFPI). Docente do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Piauí (UFPI). Docente do Programa de Pós-graduação em Biotecnologia pela Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO).

**PEDRO DE LEMOS MENEZES** - Graduação em Fonoaudiologia pela Universidade Católica de Pernambuco (UNICAP). Doutorado em Física Aplicada à Medicina e Biologia pela Universidade de São Paulo (USP). Docente da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL), do Centro Universitário CESMAC e do Programa Associado de Pós-graduação em Fonoaudiologia entre Universidade Federal da Paraíba (UFPB), Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN) e UNCISAL.



**RAYRAN WALTER RAMOS DE SOUSA** - Graduação em Farmácia pela Universidade Federal do Piauí (UFPI). Mestrando em Ciências Farmacêuticas pelo Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Piauí (UFPI).

**RITA DE CÁSSIA RÉGO KLÜSENER** - Graduação em Terapia Ocupacional pela Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL). Mestranda em Ensino em Saúde e Tecnologia pela UNCISAL. Terapeuta ocupacional do Centro Especializado em Reabilitação - CERIII PAM SALGADINHO, da Rede pública Municipal de Maceió – AL.

**SARAH RAQUEL GOMES DE LIMA SARAIVA** - Graduação em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Doutorado pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Farmacêutica do Município de Juazeiro (Bahia).

**SIMONE PAES BASTOS FRANCO** - Graduação em Farmácia pelo Centro Universitário CESMAC. Doutoranda da Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO).

**THAIS DE OLIVEIRA NASCIMENTO** - Graduanda em Medicina pela Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL).

**THIAGO JOSÉ MATOS ROCHA** - Graduação em Farmácia e Biologia pelo Centro Universitário CESMAC. Doutorado em Inovação Terapêutica Medicina Tropical pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Docente da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL), do Centro Universitário CESMAC e do Programa de Pós-graduação em Análises de Sistemas Ambientais no CESMAC.

**WALDEZ CAVALCANTE BEZERRA** - Graduação em Terapia Ocupacional pela Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL). Mestre e doutorando em Serviço Social pela Universidade Federal de Alagoas. Docente do Curso de Terapia Ocupacional da UNCISAL.

# ÍNDICE REMISSIVO

## ÍNDICE

### A

Adultos 1, 3, 4, 47, 73, 97, 124  
Alterações Auditivas 64, 65, 68, 74  
Angiotensina 22, 23, 37, 38, 55, 60, 66, 84, 88  
Anosmia 63, 65, 73  
Audição 63, 64, 65, 66, 67, 74, 75

### B

Brasil 11, 3, 17, 44, 45, 51, 78, 81, 83, 88, 89, 90, 97, 101, 108, 110, 111, 113, 116, 117, 118, 121, 122, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 142, 143, 146

### C

Carga Viral 4, 23, 37, 66, 97  
Citocinas 24, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 44, 46, 49, 55, 56, 59, 60, 84, 95, 97, 99, 100  
Coronavírus 2, 3, 6, 7, 17, 22, 25, 32, 45, 50, 51, 52, 62, 73, 75, 76, 78, 81, 84, 85, 94, 108, 111, 116, 117, 119, 121, 122, 125, 126, 142, 143, 144, 146  
Covid-19 11, 3, 5, 6, 7, 11, 17, 18, 19, 23, 25, 26, 27, 29, 30, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 52, 53, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 106, 108, 109, 110, 114, 116, 118, 126, 128, 130, 133, 134, 135, 136, 140, 141, 142, 143, 144, 145  
COVID-19 1  
Crianças 6, 47, 73, 112, 113, 114, 118

### D

Diagnóstico 15, 18, 35, 45, 55, 56, 57, 58, 60, 63, 68, 69, 75, 77, 99, 109, 110, 111  
Doença 11, 1, 2, 3, 11, 15, 17, 18, 20, 24, 25, 26, 30, 36, 37, 44, 45, 47, 48, 50, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 63, 64, 65, 67, 68, 69, 73, 74, 75, 76, 79, 81, 83, 85, 86, 87, 88, 93, 94, 96, 98, 101, 108, 111, 119, 121

### E

Ensaio Clínico 13  
Ensaios clínicos 12, 13, 14, 17, 19, 83, 96, 100  
Enzimas 31, 99

Epidemiologia clínica 11  
Equilíbrio 65, 67, 74, 119, 124  
Estudos de diagnóstico 15, 19

## **F**

Fisiopatogenia 30  
Fisiopatologia 26, 45  
Fitoterápicos 81, 82, 83, 87, 89

## **G**

Gravidez 50  
Gripe Espanhola 1

## **H**

Hiposmia 65  
HIV 1, 7, 96, 104

## **I**

IgA 34, 35, 58, 60  
IgG 33, 34, 35, 55, 57, 58, 60  
IgM 34, 35, 55, 57, 58, 60  
Imune Celular 30, 55  
Imunidade 25, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 60  
Imunização 37, 58  
Imunoglobulina 39, 60  
Infecção 3, 4, 5, 18, 23, 24, 25, 26, 30, 31, 32, 33, 35, 36, 38, 43, 45, 46, 47, 48, 50, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 63, 65, 66, 67, 68, 69, 73, 75, 79, 85, 86, 96, 119  
Isolamento Social 11, 5, 6, 64, 75, 78, 121, 134

## **L**

Linfócitos 32, 33, 35, 37, 48, 56  
Lockdown 4, 67, 72, 80

## **M**

Medicina Baseada em Evidências 12  
Medidas de Controle 4  
Ministério da Saúde 45, 51, 88, 89, 103, 110, 111, 116, 117

## **N**

Níveis de Evidência 11

## **O**

OMS 3, 4, 7, 27, 58, 60, 63, 69, 73, 75, 79, 81, 88, 93, 102, 110, 112, 116, 122, 126

## **P**

Pandemia 1, 3, 6, 67, 79, 108, 109, 110, 114, 119, 122, 129, 136

Perda Auditiva 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 74, 75, 76, 77

Plantas Medicinais 81, 82, 83, 84, 87, 88, 89

Plaquetas 34, 36, 46

Pneumonia 41, 44

## **R**

Reabilitação 76, 78, 108, 109, 111, 112, 113, 115, 118

Revisão Sistemática 12

Rins 49, 56

RNA 22, 34, 38, 39, 40, 48, 53, 55, 94, 97, 100, 103

## **S**

SARS 11, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 11, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 58, 59, 60, 61, 62, 70, 71, 73, 79, 80, 81, 84, 85, 88, 90, 92, 93, 94, 96, 97, 99, 101, 102, 103, 105, 111, 117, 119

SARS-CoV-2 11, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 11, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 29, 30, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 53, 58, 61, 62, 70, 71, 84, 92, 93, 94, 96, 99, 101, 102, 105, 117, 119

Saúde 11, 12, 3, 5, 6, 11, 16, 27, 50, 63, 64, 69, 73, 74, 76, 78, 83, 87, 88, 95, 101, 108, 109, 110, 111, 112, 115, 116, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 135, 138, 139, 140, 141, 145, 146

Sintomas 18, 34, 44, 45, 47, 55, 57, 59, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 73, 74, 75, 76, 78, 79, 82, 83, 84, 85, 86, 93, 110, 135

Sistema Imune 31, 32, 33, 34, 36, 38, 46

Sistema Nervoso Central 65

SUS 82, 88, 89, 108, 111, 115, 116

## **T**

Tecnologias 12, 108, 109, 111, 112, 115, 117, 120, 121, 122, 125, 127, 134, 139, 141

Toxicidade 14, 81, 94, 100

Transmissão 4

Tratamento 12, 16, 18, 19, 26, 36, 37, 38, 46, 59, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 80, 81, 82, 83, 85, 86, 87, 88, 93, 95, 96, 97, 98, 100, 101, 105, 106, 109

## **U**

Uso de máscara 5

## **V**

Viés 12, 14, 16, 17

Vieses 12, 14, 16, 17, 19

Vírus 11, 1, 2, 3, 4, 11, 17, 19, 22, 24, 25, 26, 30, 32, 33, 34, 37, 43, 46, 55, 56, 58, 59, 60, 63, 64, 65, 66, 68, 73, 75, 81, 86, 87, 91, 94, 95, 96, 118, 119, 122

# Pandemia da Covid-19:

# Uma Visão Multidisciplinar

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

[contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br) 

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

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

# Pandemia da Covid-19:

# Uma Visão **Multidisciplinar**

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

[contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br) 

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

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