

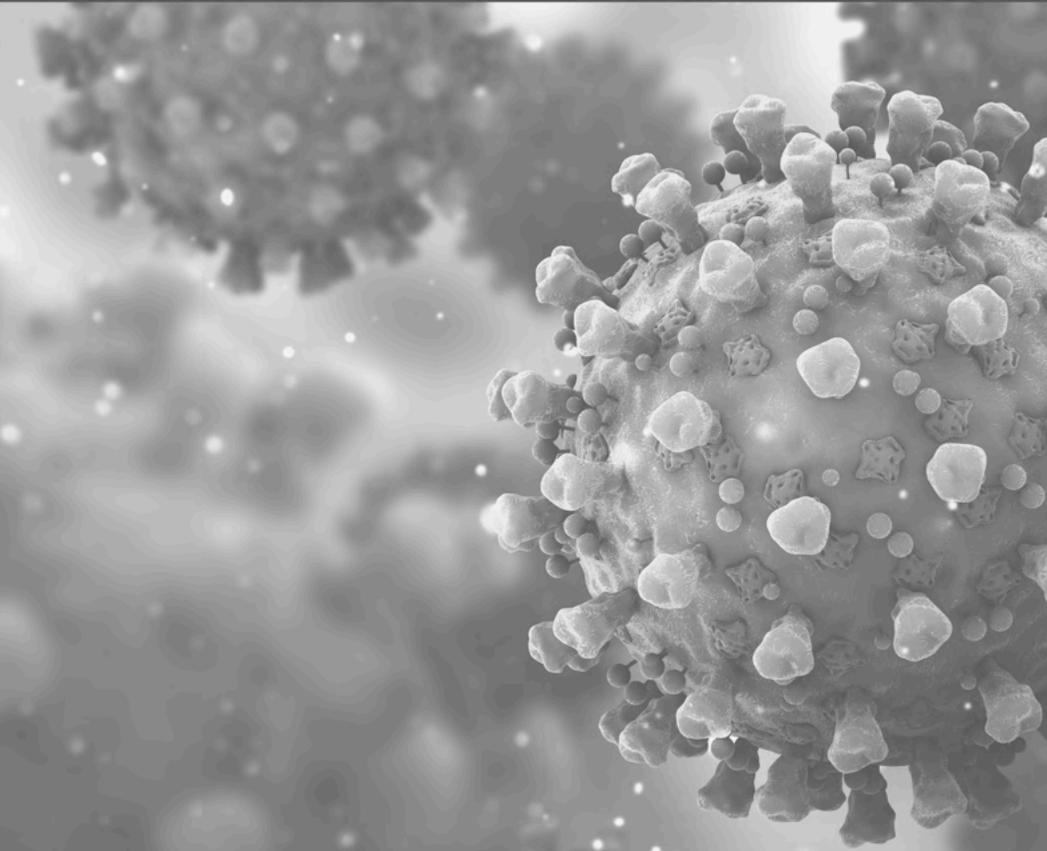
COVID 19:

SAÚDE E INTERDISCIPLINARIDADE

VOLUME II

ORGANIZADORES

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



COVID 19:

SAÚDE E INTERDISCIPLINARIDADE

VOLUME II

ORGANIZADORES

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

Editora chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Editora executiva

Natalia Oliveira

Assistente editorial

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto gráfico

Camila Alves de Cremo

Daphynny Pamplona

Luiza Alves Batista

Maria Alice Pinheiro

Natália Sandrini de Azevedo

Imagens da capa

iStock

Edição de arte

Luiza Alves Batista

2021 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2021 Os autores

Copyright da edição © 2021 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena Editora



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

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

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

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

Conselho Editorial**Ciências Biológicas e da Saúde**

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

Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas

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

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

Profª Drª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão

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

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

Covid 19: saúde e interdisciplinaridade, V. 2

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

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

Outras organizadoras
Fernanda Castro Manhães
Nadir Francisca Sant'Anna

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

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

CDD 614.5

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

Atena Editora

Ponta Grossa – Paraná – Brasil

Telefone: +55 (42) 3323-5493

www.atenaeditora.com.br

contato@atenaeditora.com.br

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

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

DECLARAÇÃO DA EDITORA

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

PREFÁCIO

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

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

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

APRESENTAÇÃO

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

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

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

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

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

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

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1..... 1

ATUALIZAÇÃO DOS MECANISMOS IMUNOLÓGICOS NA COVID-19

Livia Mattos Martins

Bianca Magnelli Mangiavacchi

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

CAPÍTULO 2..... 13

FATORES GENÉTICOS E EPIGENÉTICOS RELACIONADOS À COVID-19

Claudia Caixeta Franco Andrade Coléte

Livia Mattos Martins

Paula Magnelli Mangiavacchi

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

CAPÍTULO 3..... 26

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

Olavo Ferreira Nunes

Fernando Basílio dos Santos

Fernanda Castro Manhães

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

CAPÍTULO 4..... 36

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

Tauã Lima Verdán Rangel

Fernanda Santos Curcio

Hugo Montesano Veríssimo da Costa

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

CAPÍTULO 5..... 52

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

Clara dos Reis Nunes

Fernanda Santos Curcio

Tháís Rigueti Brasil Borges

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

CAPÍTULO 6..... 68

BIOSSEGURANÇA: A IMPORTÂNCIA DA ATUALIZAÇÃO DE PERITOS PARA O

ENFRENTAMENTO DA COVID-19

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

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

CAPÍTULO 7..... 82

LIÇÕES DA PANDEMIA PARA UMA BIOÉTICA DA RESPONSABILIDADE

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

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

CAPÍTULO 8..... 95

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

Ana Paula Borges de Souza
Fernanda Castro Manhães

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

CAPÍTULO 9..... 105

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

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

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

CAPÍTULO 10..... 122

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

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

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

CAPÍTULO 11 133

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

Andrea Cristina Vetö Arnholdt

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

CAPÍTULO 12..... 143

COINFEÇÕES E SOBREINFEÇÕES MICROBIANAS EM PACIENTES COM COVID-19

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

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

CAPÍTULO 13..... 156

INFECÇÃO TRANSPLACENTÁRIA POR COVID-19: QUAIS AS POSSIBILIDADES?

Ademir Hilário de Souza
Bianca Magnelli Mangiavacchi
Fernanda Castro Manhães

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

CAPÍTULO 14..... 165

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

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

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

CAPÍTULO 15..... 180

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

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

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

CAPÍTULO 16..... 189

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

Leandro de Oliveira Santos

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

SOBRE OS AUTORES	206
SOBRE OS ORGANIZADORES	211

ATUALIZAÇÃO DOS MECANISMOS IMUNOLÓGICOS NA COVID-19

Data de aceite: 16/09/2021

Data de submissão: 31/07/2021

Lívia Mattos Martins

Faculdade Metropolitana São Carlos - FAMESC
Bom Jesus do Itabapoana – RJ
Link Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4281139511029611>

Bianca Magnelli Mangiavacchi

Faculdade Metropolitana São Carlos - FAMESC
Bom Jesus do Itabapoana – RJ
Link Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1193123990237709>

RESUMO: O sistema imunológico é o principal responsável pela proteção contra infecções virais e outros patógenos. Neste capítulo a resposta imunológica inata e adaptativa desenvolvida após a infecção por SARS-CoV-2 será investigada, apontando seus principais mecanismos protetores. Sabe-se, no entanto, que a resposta imunológica pró-inflamatória exacerbada, caracterizada pela produção de altos níveis de citocinas, em um fenômeno conhecido como tempestade de citocinas, pode ser a principal responsável por patologias associadas a COVID-19. Nesse contexto, o maior entendimento sobre os mecanismos imunológicos associados a COVID-19 são fundamentais para entendermos a evolução da doença e identificar corretamente os grupos de risco. O correto entendimento da resposta imunológica também será importante para o entendimento dos mecanismos de vacinas,

fomentando políticas públicas de prevenção e tratamento da COVID-19.

PALAVRAS-CHAVE: Resposta imunológica, tempestade de citocinas, COVID-19

ABSTRACT: The immune system is primarily responsible for protecting against viruses and other pathogens. In this chapter the innate and adaptive immune response developed after SARS-CoV-2 infection will be investigated, pointing to the main protectors mechanisms. It is known, however, that the exacerbated pro-inflammatory immune response, characterized by the production of high levels of cytokines, in a phenomenon known as cytokine storm, may be the main responsible for pathologies associated with COVID-19. In this context, a greater understanding of the immunological mechanisms associated with COVID-19 is fundamental for us to understand the evolution of the disease and correctly identify the risk groups. A correct understanding of the immune response will also be important for understanding the mechanisms of vaccines, promoting public policies for the prevention and treatment of COVID-19.

KEYWORDS: Immunologic response, Cytokine storm, COVID-19

1 | INTRODUÇÃO

A COVID 19 possui uma ampla variedade de apresentações clínicas, desde pacientes assintomáticos aos pacientes que apresentam quadros clínicos graves, como desenvolvimento

Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) e consequente falência respiratória, sepse, tromboembolismo, falência múltipla dos órgãos (COVID-19 CLINICAL MANAGEMENT: LIVING GUIDANCE, [s. d.]). Atualmente acredita-se que as manifestações clínicas da COVID-19 estejam relacionadas com a infecção direta das células endoteliais dos capilares pulmonares, hiperativação do sistema imune inato e o desenvolvimento de síndrome inflamatória, caracterizada pelo aumento nos níveis séricos de IL-6 e alarminas e quimiocinas inflamatórias, que podem resultar em linfopenia e coagulopatia (MELENOTTE *et al.*, 2020). No entanto, apesar de todo esforço realizado em laboratórios e centros de pesquisa de todo mundo, ainda há muito que se entender sobre a resposta imunológica e suas consequências clínicas durante a infecção por SARS-CoV-2.

Dessa forma, neste capítulo pretende-se apresentar o estado da arte em relação ao conhecimento da resposta imunológica durante a infecção por SARS-CoV-2. Seus desdobramentos clínicos, sua importância para o desenvolvimento de vacinas e tratamentos para a COVID-19.

2 | ASPECTOS GERAIS DO SARS-COV-2 E SUA ENTRADA NAS CÉLULAS HOSPEDEIRAS

SARS-CoV-2 é um vírus de RNA fita simples e senso positivo (+ssRNA), que pertence ao grupo dos Coronavírus. Apresenta 89 % de semelhança com o SARS-likeCoVZXC21 de morcego e 82 % de semelhança com SARS-CoV humano (CHAN *et al.*, 2020).

O SARS-CoV-2 apresenta 4 estruturas protéicas bem caracterizadas: a espícula de contato com receptores (S), o envoltório glicoproteico (E), a glicoproteínas de membrana (M) e o nucleocapsídeo proteico (N) (ASTUTI; YSRAFIL, 2020; GORDON *et al.*, 2020). A superfície do SARS-CoV-2 é recoberta pela proteína S, que é capaz de se ligar ao receptor Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ACE2), mediando a entrada viral (LETKO; MARZI; MUNSTER, 2020). Uma vez que a proteína S se liga a ACE2, uma outra proteína de membrana, a Serina Protease Transmembranar 2 (TMPRSS2), ativa a proteína S e promove a entrada do vírus na célula. Uma vez dentro da célula, o RNA viral é liberado e as proteínas virais são transcritas, entre elas o complexo replicase-transcriptase. Deste modo, o RNA viral é replicado, as proteínas estruturais são sintetizadas e embaladas dentro da célula hospedeira, e posteriormente as partículas virais são liberadas (FEHR; PERLMAN, 2015).

Como outros coronavírus, o SARS-CoV-2 também produz proteínas não estruturais, entre elas proteínas capazes de manipular o sistema imunológico e a fisiologia da célula hospedeira. Embora todas suas proteínas sejam capazes de induzir a resposta imune, a proteína S, por ser responsável por interagir com enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), e proteína N por sua alta concentração se destacam como antígenos centrais na

formação da resposta imunológica contra o SARS-CoV-2 (PETHERICK, 2020).

3 | RESPOSTA IMUNE INATA AO SARS-COV-2

De um modo geral, a resposta imune inata contra infecções virais se inicia por meio do reconhecimento de Padrões Moleculares associados a Patógenos (*Pathogen-Associated Molecular Pattern* ou PAMPs), tais como RNA viral, por meio de Receptores de Reconhecimento Padrão (*Pathogen Recognition Receptors* - PRRs). Diversas classes de PRRs foram identificadas e incluem os TLRs (*Toll Like Receptors*), RLRs (*Retinoic acid-inducible gene RIG-I like receptors*) e NLRC2 (*NOD-like receptor, CARD-containing-2*). Estas classes de receptores são expressas em diferentes tipos celulares da imunidade inata, incluindo macrófagos alveolares. O RNA viral fita simples pode ser reconhecido por uma gama de PRRs, incluindo o TLR7 e TLR8, enquanto os RLRs apresentam um papel central no reconhecimento de RNA fita dupla (ssRNA), formado durante os ciclos de replicação viral (STREICHER; JOUVENET, 2019).

Em células infectadas por SARS-CoV-2 a ativação de PRRs promove a ativação de uma resposta antiviral por meio de Interferons do tipo I, que inibe rapidamente a replicação viral. No entanto, foi demonstrado que vírus do grupo SARS-CoV são capazes de codificar diversas proteínas que interferem na sinalização por meio de PRRs, interferindo no controle viral via Interferon e a identificação de PAMPs virais (FRIEMAN; HEISE; BARIC, 2008).

Células dendríticas, macrófagos e neutrófilos formam a primeira linha de defesa do organismo. Acredita-se que os monócitos e macrófagos, por meio da ativação das vias de NF- κ B e Interferon, sejam os principais responsáveis pela organização da resposta inflamatória em indivíduos infectados por SARS-CoV-2, (LÓPEZ-COLLAZO; DEL FRESNO, 2013). Foi demonstrado que pacientes com COVID-19 apresentaram baço e linfonodos altamente infiltrados por macrófagos expressando ACE2 e apresentando uma nucleoproteína de SARS-CoV-2, observou-se ainda que estes macrófagos expressavam níveis aumentados de IL-6, sugerindo sua contribuição para a inflação excessiva observada em pacientes com COVID-19 (PARK, M. D., 2020).

A infecção viral também leva a ativação do sistema complemento, sendo este considerado um mecanismo essencial para eliminação do agente patogênico (RAJAEI; DABBAGH, 2020). A ativação do sistema complemento promove a formação de moléculas bioativas, como a C3 e C5. A presença de componentes do sistema complemento, especialmente C3, foi identificada no epitélio das vias aéreas, com função de combater patógenos, inclusive em casos de infecção por COVID-19. C3a e C5a são apontados como potentes estimuladores de resposta pró-inflamatória, sendo moléculas associadas a danos no epitélio alveolar (MAGRO *et al.*, 2020). C5a também é apontado como responsável pelo recrutamento de células inflamatórias, como eosinófilos, neutrófilos, monócitos,

macrófagos e linfócitos T. C5a também promove a produção prolongada de citocinas pró-inflamatórias, estimulando a produção de IL-2, TNF- α e MIP pelas células da imunidade inata, ao mesmo tempo que estimulam a produção de IL-1 β , IL-6 e IL-8 pelas células da imunidade adaptativa (GOU *et al.*, 2020; MAGRO *et al.*, 2020; SMOLE; KRATZER; PICKL, 2020)

A formação de uma resposta inflamatória excessiva pode levar a um fenômeno denominado tempestade de citocinas (*cytokine storm*) e uma subsequente exaustão do sistema imune. Nestes casos é observado um aumento na expressão de citocinas pró-inflamatórias tais como IL-1 β , IL-2, IL-7, IL-10, GSCF, IP-10, MCP-1, MIP-1A, e TNF- α (HU *et al.*, 2012; HUANG *et al.*, 2020), e como consequência, o desenvolvimento de um quadro de hiper inflamação, hiperferritinemia e falha múltipla de órgãos (FAJGENBAUM; JUNE, 2020). A tempestade citocinas tem sido considerada comum em pacientes com manifestações severas da COVID-19 e está relacionado com uma piora no prognóstico (HUANG *et al.*, 2020; LIU, J. *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2020).

A tempestade de citocinas pode levar a diversos cenários clínicos, entre os quais devemos destacar Síndrome de ativação de macrófagos (*Macrophage Activation Syndrome* – MAS), que pode ser caracterizada por febre, hepatoesplenomegalia variável, elevações nos níveis de Proteína C Reativa (CPR), hiperferritinemia, hemofagocitose, citopenia e coagulopatia ligada a disfunção hepática e coagulação intravascular disseminada (CIVD) (MCGONAGLE; RAMANAN; BRIDGEWOOD, 2021). Embora pacientes com COVID-19 não apresentem todos os quadros clínicos relacionados com a Síndrome Tempestade Citocinas e MAS, diversos aspectos associados a MAS e a tempestade de citocinas, especialmente níveis elevados de IL-6 (DEL VALLE *et al.*, 2020), estão relacionados ao desenvolvimento de pneumonias, Síndrome Respiratória Aguda Grave e a mortalidade por COVID-19 (CHEN, T. *et al.*, 2020; LI *et al.*, 2020).

O desenvolvimento de sepse também está relacionado a tempestade citocina e super ativação de macrófagos (SHALOVA *et al.*, 2015), de modo que a sepse pode ser um fator indutor da tempestade de citocinas ou a síndrome da tempestade de citocinas ser responsável por induzir um quadro de sepse (FAJGENBAUM; JUNE, 2020). Em casos de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 a relação entre sepse e a tempestade de citocinas ainda não está totalmente esclarecida.

Corroborando com estes achados, Hadjadj e colaboradores (2020) observaram um aumento tanto na transcrição de genes de citocinas e quimiocinas relacionados a via NF- $\kappa\beta$ quanto nos níveis de IL-6 e TNF circulantes, relacionado com a severidade dos sintomas. No entanto, neste mesmo estudo os autores observaram que em relação aos genes relacionados às vias de Interferon, um aumento nos níveis de transcrição gênica foi observado em pacientes com a doença moderada, enquanto em pacientes com sintomas severos houve diminuição. Os níveis séricos de IFN também se encontraram diminuídos

em pacientes com condições graves (CHEN, G. *et al.*, 2020; HADJADJ *et al.*, 2020)

Outros estudos têm demonstrado a importância da via de sinalização de IFN no desenvolvimento de sintomas graves na COVID-19. A presença de mutações em genes relacionados às vias de IFN (ZHANG *et al.*, 2020) e presença de autoanticorpos contra INF (IFN- α e/ou IFN- ω (BASTARD *et al.*, 2020) são mais comuns em pacientes com sintomas mais severos. Deste modo é possível que a diminuição nos níveis de IFN e na ativação de suas vias de sinalização produza uma resposta antiviral impotente, mas que de algum modo colabora com o desenvolvimento de a resposta pró-inflamatória crônica característica de casos mais graves da doença (PARK, A.; IWASAKI, 2020).

De modo contrário, pacientes assintomáticos não apresentariam uma resposta rápida na produção de citocinas. Nestes casos a resposta imune adaptativa impediria a progressão da doença. Nessa perspectiva, seria interessante o desenvolvimento de estratégias que potencializem o desenvolvimento rápido da resposta imune adaptativa. Shi e colaboradores propuseram que a resposta imune durante a infecção por SARS-CoV-2 pode ser dividida em duas fases. Na primeira fase observa-se a resposta imune protetora e na segunda fase a resposta inflamatória. Desse modo, estratégias que promovam o aumento da resposta imune na primeira fase e a supressão da resposta imune da segunda fase poderiam ser fundamentais para novas estratégias terapêuticas na COVID-19 (SHI *et al.*, 2020).

4 | LINFÓCITOS T E RESPOSTA IMUNE ADAPTATIVA AO SARS-COV-2

Em infecções virais, a produção local de citocinas e apresentação de antígenos por MHC do tipo I geralmente leva ao desenvolvimento de resposta imune adaptativa do tipo Th1. Neste contexto, as células T *helper* (TCD4⁺) são responsáveis pela produção de citocinas pró-inflamatórias e células T citotóxicas (TCD8⁺) são responsáveis por identificar e eliminar células infectadas pelos vírus. A eliminação do vírus depende de uma resposta rápida das células TCD4⁺ e TCD8⁺, e a magnitude desta resposta está diretamente relacionada com a rapidez na eliminação do vírus (MELENOTTE *et al.*, 2020).

Diversos estudos têm encontrado evidências que a infecção por SARS-CoV-2 está relacionada com a redução das células T, B e NK periféricas totais em pacientes sintomáticos durante a fase aguda doença, frequentemente acompanhada pela exaustão das células T, caracterizada pela expressão dos marcadores PD-1 e Tim-3 (BAO *et al.*, 2020; SHROTRI *et al.*, 2021). Alguns estudos identificaram redução na contagem tanto de células TCD4⁺ quanto de TCD8⁺, enquanto outros estudos apontam uma redução maior de células TCD8⁺ quando comparados às células TCD4⁺ (LAING *et al.*, 2020; MAZZONI *et al.*, 2020). Foi observado que pacientes em condições críticas apresentam depleção de células T ativas, isto é, células expressando HLA-DR+, quando comparados a pacientes com

sintomas severos a moderados (ANFT *et al.*, 2020). Interessante notar que em um estudo com pacientes Italianos apontou que a contagem de células TCD4⁺ e TCD8⁺ permaneceu estável entre pacientes com sintomas brandos ou assintomáticos (CARSETTI *et al.*, 2020). Resultados semelhantes foram observados em pacientes pediátricos que apresentaram a contagem de células T semelhante a controles pediátricos, ou maior que em pacientes adultos (BAI *et al.*, 2020).

Os mecanismos relacionados com a linfopenia observada em pacientes adultos com COVID-19 possivelmente são multifatoriais e ainda não são completamente compreendidos. As explicações possíveis incluem os linfócitos serem redistribuídos do sangue periférico e sítios de infecção para os órgãos linfóides, que tenha um aumento na apoptose e possível diminuição na produção de linfócitos pela medula óssea (ADAMO *et al.*, 2020; CHEVRIER *et al.*, 2021). Estudos anteriores mostraram que a produção de IL-6, citocina presente em altos níveis em pacientes com COVID-19, pode estar relacionada com o bloqueio da linfopoiese (MAEDA *et al.*, 2005). No entanto, a relação deste mecanismo com linfopenia apresentada por indivíduos infectados por SARS-CoV-2 ainda precisa ser investigada.

A resposta mediada por células T também pode ser um fator central na relação entre severidade da COVID-19 e idade. A menor susceptibilidade observada em indivíduos jovens pode estar relacionada ao seu maior repertório de células T *naive*. Por outro lado, o aumento da idade está relacionado com a diminuição destas células. A escassez de células T *naive* está associada com a descoordenação da resposta imunológica e conseqüentemente com a severidade da doença observada com o aumento da idade (RYDYZNSKI MODERBACHER *et al.*, 2020). O aumento da idade também está relacionado com a imunossenescência, ou seja, à progressiva diminuição das funções imunológicas, que também contribuiria para o maior risco de desenvolvimento de sintomas severos (VARDHANA; WOLCHOK, 2020).

5 | ANTICORPOS CONTRA SARS-COV-2

Anticorpos possuem um papel importante no desenvolvimento de resposta imunológica em infecções virais, sendo capazes de inibir a infecção viral por diversos mecanismo que incluem a neutralização viral, o bloqueio da entrada ou da fusão vírus na célula hospedeira, aumentando a atividade de outros componentes da resposta imune, tais como o sistema complemento, células fagocíticas e células *Natural Killer* (NK) (LAGUNAS-RANGEL; CHÁVEZ-VALENCIA, 2021).

Atualmente acredita-se que os níveis séricos de anticorpos anti-SARS-Cov2 aumentem de maneira discreta no início da doença, a partir dos 4º dia após o surgimento de sintomas e com aumento gradual nos níveis de IgG e IgM específicos até a terceira semana após o início da infecção. Na maioria dos pacientes os níveis de IgM atingem seu pico antes de IgG. Após este período os níveis de IgM começam a diminuir, enquanto os níveis

de IgG continuam aumentando (LAGUNAS-RANGEL; CHÁVEZ-VALENCIA, 2021). Embora IgM seja importante para identificação de infecção recente, após 8 dias ou mais do início dos sintomas, a detecção de IgG é uma ferramenta mais importante para o diagnóstico da doença (IYER *et al.*, 2020).

A produção de IgA específico também tem sido observada em pacientes com COVID-19, e apresenta uma dinâmica similar a IgM, com seu pico de produção 20 dias após a infecção. Estima-se que após 51 e 47 dias os pacientes se tornam soronegativos para IgA e IgM específicos, respectivamente (IYER *et al.*, 2020). A infecção por SARS-CoV-2 também estimula a produção de IgG, IgM e IgA específicos na saliva. Nestes pacientes foi possível detectar IgG específico na saliva três meses após a infecção (ISHO *et al.*, 2020).

Cerca de 97% dos pacientes que se tomam soropositivos até 20 dias após o desenvolvimento de sintomas, enquanto 3% dos pacientes não apresentam soroconversão. Em média a soroconversão para IgG, IgM e IgA ocorre no 12º dia após a infecção (LONG *et al.*, 2020). Nota-se ainda que alguns pacientes assintomáticos não apresentam soroconversão, provavelmente devido a baixa carga viral (LEE *et al.*, 2020; YONGCHEN *et al.*, 2020).

Alguns estudos apontam que pacientes com sintomas mais severos da COVID-19 apresentam níveis mais elevados de IgG específicos, quando comparados a pacientes com sintomas brandos (CRAWFORD *et al.*, 2020; QU *et al.*, 2020; SEOW *et al.*, 2020). Indivíduos com sintomas severos, de um modo geral apresentam um aumento na carga viral, que por sua vez estimularia a ativação aumentada de células B extra foliculares e a produção precoce de anticorpos (YONGCHEN *et al.*, 2020). A produção e diminuição precoce de IgM, bem como níveis elevados de IgM e IgG também foram reportados em indivíduos com sintomas mais severos (IYER *et al.*, 2020; LONG *et al.*, 2020). No entanto, é importante ressaltar que alguns estudos não observaram relação entre os níveis de anticorpos e severidade da doença (LIU, X. *et al.*, 2020), enquanto Wu e colaboradores observaram níveis elevados de IgG específicos em pacientes com sintomas moderados ou assintomáticos (WU *et al.*, 2021). Desse modo, a relação entre níveis séricos de anticorpos e severidade da COVID-19 ainda não está completamente esclarecida.

6 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

A resposta imunológica na infecção por SARS-CoV-2 é complexa e ainda não é completamente compreendida. No entanto, as informações disponíveis apontam que o sistema imune possui um papel central no desenvolvimento e severidade dos sintomas na COVID-19. A resposta inflamatória excessiva, caracterizada pela tempestade citocinas está claramente relacionada com a severidade da doença e piora no prognóstico.

As funções de cada compartimento da resposta imunológica e seu papel no balanço

entre a proteção e o desenvolvimento de patologia quando completamente compreendidos terão impactos profundos na saúde pública. A melhor compreensão dos mecanismos imunológicos envolvidos na COVID-19 facilitaria a identificação de grupos de risco, a identificação de mecanismos relacionados à eficácia das vacinas, bem como a elaboração de políticas públicas relacionadas a estratégias de imunização e de testagem populacional.

REFERÊNCIAS

ADAMO, Sarah *et al.* Lymphopenia-induced T cell proliferation is a hallmark of severe COVID-19. **BioRxiv**, [s. l.], 2020.

ANFT, Moritz *et al.* COVID-19 progression is potentially driven by T cell immunopathogenesis. **medRxiv**, [s. l.], 2020.

ASTUTI, Indwiani; YSRAFIL. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. **Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews**, [s. l.], v. 14, n. 4, p. 407–412, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.020>. Acesso em: 14 mar. 2021.

BAI, Ke *et al.* Clinical analysis of 25 COVID-19 infections in children. **The Pediatric infectious disease journal**, [s. l.], v. 39, n. 7, p. e100–e103, 2020.

BAO, Jinfeng *et al.* Comparative analysis of laboratory indexes of severe and non-severe patients infected with COVID-19. **Clinica chimica acta**, [s. l.], v. 509, p. 180–194, 2020.

BASTARD, Paul *et al.* Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. **Science**, [s. l.], v. 370, n. 6515, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.abd4585>. Acesso em: 15 mar. 2021.

CARSETTI, Rita *et al.* Spectrum of innate and adaptive immune response to SARS CoV 2 infection across asymptomatic, mild and severe cases; a longitudinal cohort study. **medRxiv**, [s. l.], 2020.

CHAN, Jasper Fuk-Woo *et al.* Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. **Emerging Microbes & Infections**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 221–236, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1719902>. Acesso em: 14 mar. 2021.

CHEN, Guang *et al.* Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. **Journal of Clinical Investigation**, [s. l.], v. 130, n. 5, p. 2620–2629, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1172/JCI137244>. Acesso em: 15 mar. 2021.

CHEN, Tao *et al.* Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study. **The BMJ**, [s. l.], v. 368, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1091>. Acesso em: 14 mar. 2021.

CHEVRIER, Stéphane *et al.* A distinct innate immune signature marks progression from mild to severe COVID-19. **Cell Reports Medicine**, [s. l.], v. 2, n. 1, p. 100166, 2021.

COVID-19 CLINICAL MANAGEMENT: LIVING GUIDANCE. [S. l.], [s. d.]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>. Acesso em: 14 mar. 2021.

CRAWFORD, Katharine H D *et al.* Dynamics of neutralizing antibody titers in the months after SARS-CoV-2 infection. **The Journal of infectious diseases**, United States, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa618>

DEL VALLE, Diane Marie *et al.* An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. **Nature Medicine**, [s. l.], v. 26, n. 10, p. 1636–1643, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1051-9>. Acesso em: 14 mar. 2021.

FAJGENBAUM, David C.; JUNE, Carl H. Cytokine Storm. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 383, n. 23, p. 2255–2273, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMra2026131>. Acesso em: 14 mar. 2021.

FEHR, Anthony R.; PERLMAN, Stanley. Coronaviruses: An overview of their replication and pathogenesis. In: **CORONAVIRUSES: METHODS AND PROTOCOLS**. [S. l.]: Springer New York, 2015. v. 1282, p. 1–23. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7_1. Acesso em: 14 mar. 2021.

FRIEMAN, Matthew; HEISE, Mark; BARIC, Ralph. SARS coronavirus and innate immunity. **Virus Research**, [s. l.], v. 133, n. 1, p. 101–112, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2007.03.015>. Acesso em: 14 mar. 2021.

GORDON, David E. *et al.* A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. **Nature**, [s. l.], v. 583, n. 7816, p. 459–468, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2286-9>. Acesso em: 14 mar. 2021.

GOU, Wanglong *et al.* Gut microbiota may underlie the predisposition of healthy individuals to COVID-19. **MedRxiv**, [s. l.], 2020.

HADJADJ, Jérôme *et al.* Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. **Science**, [s. l.], v. 369, n. 6504, p. 718–724, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.abc6027>. Acesso em: 15 mar. 2021.

HU, Wanchung *et al.* SARS-CoV regulates immune function-related gene expression in human monocytic cells. **Viral Immunology**, [s. l.], v. 25, n. 4, p. 277–288, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/vim.2011.0099>. Acesso em: 14 mar. 2021.

HUANG, Chaolin *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, [s. l.], v. 395, n. 10223, p. 497–506, 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5). Acesso em: 14 mar. 2021.

ISHO, Baweleta *et al.* Persistence of serum and saliva antibody responses to SARS-CoV-2 spike antigens in patients with COVID-19. **Science Immunology**, [s. l.], v. 5, n. 52, p. eabe5511, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abe5511>

IYER, Anita S *et al.* Dynamics and significance of the antibody response to SARS-CoV-2 infection. **medRxiv**, [s. l.], p. 2020.07.18.20155374, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/2020.07.18.20155374>

LAGUNAS-RANGEL, Francisco Alejandro; CHÁVEZ-VALENCIA, Venice. **What do we know about the antibody responses to SARS-CoV-2?**. [S. l.]: Elsevier GmbH, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2021.152054>

LAING, Adam G *et al.* A consensus Covid-19 immune signature combines immuno-protection with discrete sepsis-like traits associated with poor prognosis. **MedRxiv**, [s. l.], 2020.

LEE, Yu-Lin *et al.* **Dynamics of anti-SARS-Cov-2 IgM and IgG antibodies among COVID-19 patients.** [S. l.: s. n.], 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.019>

LETKO, Michael; MARZI, Andrea; MUNSTER, Vincent. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. **Nature Microbiology**, [s. l.], v. 5, n. 4, p. 562–569, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0688-y>. Acesso em: 14 mar. 2021.

LI, Shaohua *et al.* Clinical and pathological investigation of patients with severe COVID-19. **JCI Insight**, [s. l.], v. 5, n. 12, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.138070>. Acesso em: 14 mar. 2021.

LIU, Jing *et al.* Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. **EBioMedicine**, [s. l.], 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102763>

LIU, Xuemei *et al.* **Patterns of IgG and IgM antibody response in COVID-19 patients.** [S. l.: s. n.], 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1773324>

LONG, Quan-Xin *et al.* Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. **Nature Medicine**, [s. l.], v. 26, n. 6, p. 845–848, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0897-1>

LÓPEZ-COLLAZO, Eduardo; DEL FRESNO, Carlos. **Pathophysiology of endotoxin tolerance: Mechanisms and clinical consequences.** [S. l.]: BioMed Central, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/cc13110>. Acesso em: 14 mar. 2021.

MAEDA, Kazuhiko *et al.* IL-6 blocks a discrete early step in lymphopoiesis. **Blood**, [s. l.], v. 106, n. 3, p. 879–885, 2005.

MAGRO, Cynthia *et al.* Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. **Translational Research**, [s. l.], v. 220, p. 1–13, 2020.

MAZZONI, Alessio *et al.* **Impaired immune cell cytotoxicity in severe COVID-19 is IL-6 dependent.** [S. l.: s. n.], 2020. ISSN 1558-8238. Disponível em: <https://doi.org/10.1172/JCI138554>

MCGONAGLE, Dennis; RAMANAN, Athimalaipet V.; BRIDGEWOOD, Charlie. **Immune cartography of macrophage activation syndrome in the COVID-19 era.** [S. l.]: Nature Research, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41584-020-00571-1>. Acesso em: 14 mar. 2021.

MELENOTTE, Cléa *et al.* **Immune responses during COVID-19 infection.** [S. l.]: Bellwether Publishing, Ltd., 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/2162402X.2020.1807836>. Acesso em: 14 mar. 2021.

PARK, Annsa; IWASAKI, Akiko. **Type I and Type III Interferons – Induction, Signaling, Evasion, and Application to Combat COVID-19.** [S. l.]: Cell Press, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.05.008>

- PARK, Matthew D. Macrophages: a Trojan horse in COVID-19? **Nature Reviews Immunology**, [s. l.], v. 20, n. 6, p. 351, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0317-2>. Acesso em: 14 mar. 2021.
- PETHERICK, Anna. Developing antibody tests for SARS-CoV-2. **Lancet (London, England)**, [s. l.], v. 395, n. 10230, p. 1101–1102, 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30788-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30788-1). Acesso em: 14 mar. 2021.
- QU, Jiuxin *et al.* Profile of Immunoglobulin G and IgM Antibodies Against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, [s. l.], v. 71, n. 16, p. 2255–2258, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa489>
- RAJAEI, Samira; DABBAGH, Ali. The immunologic basis of COVID-19: a clinical approach. **Journal of Cellular & Molecular Anesthesia**, [s. l.], v. 5, n. 1, p. 37–42, 2020.
- RYDZNSKI MODERBACHER, Carolyn *et al.* Antigen-Specific Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and Associations with Age and Disease Severity. **Cell**, [s. l.], v. 183, n. 4, p. 996-1012.e19, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.038>
- SEOW, Jeffrey *et al.* Longitudinal observation and decline of neutralizing antibody responses in the three months following SARS-CoV-2 infection in humans. **Nature microbiology**, [s. l.], v. 5, n. 12, p. 1598–1607, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41564-020-00813-8>
- SHALOVA, Irina N. *et al.* Human monocytes undergo functional re-programming during sepsis mediated by hypoxia-inducible factor-1 α . **Immunology**, [s. l.], v. 42, n. 3, p. 484–498, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.02.001>. Acesso em: 14 mar. 2021.
- SHI, Yufang *et al.* **COVID-19 infection: the perspectives on immune responses**. [S. l.]: Springer Nature, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41418-020-0530-3>. Acesso em: 15 mar. 2021.
- SHROTRI, Madhumita *et al.* T cell response to SARS-CoV-2 infection in humans: A systematic review. **PLoS One**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. e0245532, 2021.
- SMOLE, Ursula; KRATZER, Bernhard; PICKL, Winfried F. Soluble pattern recognition molecules: guardians and regulators of homeostasis at airway mucosal surfaces. **European journal of immunology**, [s. l.], v. 50, n. 5, p. 624–642, 2020.
- STREICHER, Felix; JOUVENET, Nolwenn. **Stimulation of Innate Immunity by Host and Viral RNAs**. [S. l.]: Elsevier Ltd, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.it.2019.10.009>. Acesso em: 14 mar. 2021.
- VARDHANA, Santosha A; WOLCHOK, Jedd D. The many faces of the anti-COVID immune response. **Journal of Experimental Medicine**, [s. l.], v. 217, n. 6, 2020.
- WANG, Wenjun *et al.* Definition and Risks of Cytokine Release Syndrome in 11 Critically Ill COVID-19 Patients with Pneumonia: Analysis of Disease Characteristics. **Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 222, n. 9, p. 1444–1451, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa387>. Acesso em: 14 mar. 2021.
- WU, Jun *et al.* SARS-CoV-2 infection induces sustained humoral immune responses in convalescent patients following symptomatic COVID-19. **Nature communications**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 1–9, 2021.

YONGCHEN, Zhang *et al.* Different longitudinal patterns of nucleic acid and serology testing results based on disease severity of COVID-19 patients. [S. l.: s. n.], 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1756699>

ZHANG, Qian *et al.* Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. **Science**, [s. l.], v. 370, n. 6515, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.abd4570>. Acesso em: 15 mar. 2021.

FATORES GENÉTICOS E EPIGENÉTICOS RELACIONADOS À COVID-19

Data de aceite: 16/09/2021

Claudia Caixeta Franco Andrade Coléte

Faculdade Metropolitana São Carlos - FAMESC
Bom Jesus do Itabapoana – RJ
<http://lattes.cnpq.br/5880454727881351>

Livia Mattos Martins

Faculdade Metropolitana São Carlos - FAMESC
Bom Jesus do Itabapoana – RJ
<http://lattes.cnpq.br/4281139511029611>

Paula Magnelli Mangiavacchi

Universidade Estadual do Norte Fluminense,
Laboratório de Reprodução e Melhoramento
Genético Animal – UENF/LRMGA
Campos dos Goytacazes - RJ
<http://lattes.cnpq.br/1836702504425269>

RESUMO: Com o avanço da pandemia e o aumento das análises genéticas em relação à Covid-19 novos genes foram associados tanto à susceptibilidade quanto à intensidade dos sintomas. A maioria destes genes foram encontrados em um ‘cluster’ no cromossomo 3. Destes genes, sete não tinham apresentado associação a qualquer situação em relação à Covid-19 anteriormente. Além desses genes, também foi encontrado uma associação com o tipo sanguíneo, onde o tipo A favorece casos graves e o tipo O confere alguma proteção. No entanto, esses dados ainda precisam ser confirmados mediante o acréscimo de novas populações nos estudos. Em relação os genes relacionados com a resposta imunológica,

diversos estudos vêm sendo realizados, especialmente focados nos genes de HLA, com identificação de polimorfismos relacionados a susceptibilidade ou resistência, tanto à infecção, quanto a severidade dos sintomas em casos de COVID-19. Os estudos de modificações epigenéticas associados ao desenvolvimento de COVID-19 focam principalmente em pacientes que apresentam alguma vulnerabilidade, como câncer e fumantes. De modo geral, os genes analisados nos estudos de epigenética participam da interação vírus e célula hospedeira, e tem apresentado um padrão de hipometilação, indicativo de aumento de expressão dos mesmos. O cenário de aumento de expressão gênica devido perda de metilação do DNA influencia na maior susceptibilidade de infecção por SARS-CoV-2 e um possível desenvolvimento para quadros graves nos pacientes com comorbidades. Portanto, o presente capítulo realizou um levantamento dos novos estudos de aspectos genéticos, imunogenéticos e epigenéticos que visam contribuir para o entendimento da infecção por SARS-CoV-2.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19; genética humana; imunogenética; metilação do DNA

ABSTRACT: With the advance of the pandemic and the increase in genetic analysis regarding Covid-19, new genes were associated with both susceptibility and intensity of symptoms. Most of these genes were found in a ‘cluster’ on chromosome 3. Of these genes, seven had not previously been associated with any Covid-19

status. In addition to these genes, an association with blood type was also found, where type A favors severe cases and type O provides some protection. However, these data still need to be confirmed by adding new populations to the studies. Regarding the genes related to the immune response, several studies have been done, especially focused on the HLA genes, with identification of polymorphisms related to susceptibility or resistance, both to infection and to the severity of symptoms in cases of COVID-19. Studies of epigenetic changes associated with the development of COVID-19 focus mainly on patients who have some vulnerability, such as cancer and smokers. In general, the genes analyzed in epigenetic studies participate in the virus and host cell interaction, and have shown a pattern of hypomethylation, indicative of their increased expression. The scenario of increased gene expression due to loss of DNA methylation influences the greater susceptibility of infection by SARS-CoV-2 and a possible development of severe conditions in patients with comorbidities. Therefore, this chapter conducted a survey of new studies of genetic, immunogenetic and epigenetic aspects that aim to contribute to the understanding of SARS-CoV-2 infection..

KEYWORDS: COVID-19; human genetics; immunogenetics; DNA methylation

1 | INTRODUÇÃO

Há mais de 18 meses a pandemia causada pelo SARS-CoV-2 tem assolado a população mundial e com isso pesquisadores de diversos locais do mundo têm buscado respostas para as muitas indagações que surgiram nesse tempo. Uma dessas indagações é o fato de algumas pessoas desenvolverem sintomas mais severos para a COVID-19 e outras terem apenas sintomas mais leves ou até mesmo não apresentarem sintomas. Fatores como doenças pré-existentes, idade, condições socioeconômicas estão, desde o início, sendo consideradas para responder esta questão (ASGARI; POUSAZ, 2021). Além dessas informações, as características genéticas também estão sendo amplamente analisados, pois esta tem grande participação na variabilidade genética da população humana.

Até o final de 2020 o maior interesse de estudo era o gene *ACE2*, devido ao seu papel na interação com a proteína SPIKE do vírus, permitindo a entrada do mesmo na célula hospedeira. No entanto, estudos recentes sobre modificações epigenéticas associadas ao SARS-CoV-2 ampliaram o foco gênico em decorrência da descoberta de outras 332 proteínas humanas relatadas tendo interação com as proteínas do vírus (SHIRVALILOO, 2021).

Desde o início da pandemia do SARS-CoV-2 em 2020, muitos estudos surgiram com foco nas modificações epigenéticas, uma vez que os mesmos são capazes de regular a expressão gênica e consequentemente participar do desenvolvimento de casos graves da COVID-19, principalmente em pacientes com vulnerabilidade (CHENG et al., 2021). Até o presente momento, a abordagem tem sido realizada na metilação do DNA em pacientes de COVID-19 com maior susceptibilidade, como câncer, fumo e doenças autoimunes (ALIEE

et al., 2020; SHIRVALILOO, 2021).

2 I GENÉTICA HUMANA E COVID-19

Com o avançar da pandemia, o número de indivíduos acometidos e de pessoas saudáveis (grupo controle) que participaram das análises genéticas aumentou e com isso foi possível identificar um novo panorama da relação entre variabilidade genética e os diferentes níveis de susceptibilidade e/ou sintomas da Covid-19. Os pesquisadores credenciados ao “COVID-19 *Host Genetics Initiative*” (GANNA, 2020) conseguiram, em parceria, identificar treze loci que estão relacionados com a resposta ao COVID-19 (ASGARI; POUSAZ, 2021). Foi realizada uma análise do tipo caso-controle com mais de 46.000 indivíduos acometidos e dois milhões de indivíduos no grupo controle. Todos os indivíduos desta análise eram provenientes de 19 países e faziam parte de seis ancestralidades diferentes. No entanto, a maior parte dos analisados eram caucasianos (origem europeia). A variabilidade existente nos treze loci identificados pode afetar tanto a susceptibilidade quanto a intensidade e gravidade dos sintomas (ASGARI; POUSAZ, 2021; ELLINGHAUS et al., 2020; PAIRO-CASTINEIRA et al., 2021).

Dos treze loci identificados, seis loci não tinham sido relacionados com COVID-19 anteriormente (ELLINGHAUS et al., 2020; PAIRO-CASTINEIRA et al., 2021). Destes, quatro foram relacionados com a susceptibilidade à COVID-19 e nove com a possibilidade de agravamento da doença (ASGARI; POUSAZ, 2021). Além disso, com o acréscimo recente de populações do leste asiático nesta análise, foi observada associação para dois loci que não tinham sido apresentados com relação a COVID-19. Esse achado mostra a importância de acrescentar diferentes grupos populacionais às análises. A existência de características genéticas de cada grupo populacional, mesmo com toda a mistura que existe atualmente explica o porquê dessas associações não terem sido identificadas em análises anteriores, quando a amostra não abordava esses grupos populacionais.

Tendo esses 13 loci como ponto de partida, os pesquisadores buscaram genes localizados próximos a esses loci e que poderiam estar ligados, dentro dos parâmetros do equilíbrio de Hardy-Weimberg, e por isso segregarem como haplótipos. Nestes parâmetros, foram identificados 40 possíveis genes, considerados como genes candidatos (ASGARI; POUSAZ, 2021). Dentre estes, podemos citar o gene TYK2 localizado no braço curto do cromossomo 19 e responsável pela síntese da tirosina quinase 2 que está envolvida com a propagação intracelular da cascata de sinalização das citocinas. Este gene já foi associado à imunodeficiência e a uma maior susceptibilidade aos diversos tipos de infecções, quando sua variante está presente em homozigose (MINEGISHI et al., 2006). Mediante isso, esse gene foi alvo das investigações e mostrou que também possui associação com a COVID-19, mediante a possibilidade do paciente portador desta variante em homozigose desenvolver

a forma grave da doença, podendo até mesmo ter relação com casos de internações (ASGARI; POUSAZ, 2021).

Outras análises mostraram a existência de um *cluster* de genes associado com a COVID-19 na região 3p21.31 e, além disso, confirmou a relação do tipo sanguíneo com maior ou menor susceptibilidade mediante análise da região 9q34.2 (ANASTASSOPOULOU et al., 2020; ELLINGHAUS et al., 2020). Um estudo amplo de associação (*Genome Wide Association* – GWAS) que analisou mais de 8 milhões de polimorfismos de base única (*Single Nucleotide Polymorphisms* – SNPs) foi realizado em pacientes provenientes da Itália e Espanha que apresentaram casos graves da COVID-19. Por meio deste estudo, foi identificado que não existe apenas uma associação simples entre um único gene e casos graves de COVID-19 e sim uma associação em diversos genes, até mesmo de diferentes cromossomos (ANASTASSOPOULOU et al., 2020). Esse estudo identificou a associação de um *cluster* no cromossomo 3 que está associado à falência respiratória de diferentes origens. Os genes que fazem parte deste *cluster* são: *SLC6A20*, *LZTFL1*, *CCR9*, *FYCO1*, *CXCR6* E *XCR1* (ANASTASSOPOULOU et al., 2020; ELLINGHAUS et al., 2020). Um dos mecanismos que associam esses genes à susceptibilidade ao COVID-19 é o fato de possuírem alta taxa de expressão nas células do pulmão, como o *LZTFL1*, ou até mesmo por terem relação com o receptor celular ACE2 no caso do gene *SLC6A20* (ELLINGHAUS et al., 2020). Já o gene *CXCR6* está mais relacionado a fatores imunológicos como no processo de regulação da localização de células T CD8 de memória (WEIN et al., 2019).

Existem interações entre as variantes desses genes, como o polimorfismo de base única rs11385942 (inserção-deleção GA/G-) existente no gene *LZTFL1* que possui relação com o aumento da expressão do gene *SLC6A20* e com a diminuição da expressão do *CXCR6* (ELLINGHAUS et al., 2020). No entanto, a presença do alelo de risco GA para esta variante reduz a expressão do gene *CXCR6* e aumenta a expressão do *SLC6A20*. Esse alelo de risco (GA) foi associado com casos mais graves de COVID-19 pois apresentou maior frequência em pacientes que receberam ventilação mecânica do que em pacientes que precisaram apenas de suplementação de oxigênio (ELLINGHAUS et al., 2020).

A associação com tipo sanguíneo mencionada acima (sistema ABO – região 9q34.2, rs657152 A/C) foi relacionada à susceptibilidade ao COVID-19 (ELLINGHAUS et al., 2020; ZHAO et al., 2020). O maior risco de contrair a doença foi atribuído a pacientes com grupo sanguíneo A, e foi encontrado um efeito protetor em relação ao grupo sanguíneo O (ELLINGHAUS et al., 2020). No entanto, existem suspeitas de que esses dados sejam ocasionais, uma vez que não foram consolidados pelos pesquisadores do consórcio “COVID-19 *Host Genetics Initiative*” que, como dito anteriormente, possuem uma maior parte da sua amostragem formada por indivíduos com ancestralidade europeia (ANASTASSOPOULOU et al., 2020).

Os genes *ACE2* e *TMPRSS2* têm sido alvo de investigações desde o início

da pandemia pois estes dois genes estão relacionados com o processo de invasão e reconhecimento da célula pelo SARS-CoV-2 (POLLITT et al., 2020). O *ACE2* está relacionado com a entrada do vírus na célula e o *TMPRSS2* com a produção da proteína S do vírus (HOFFMANN et al., 2020). Após a amplificação da análise com indivíduos de diferentes populações identificou-se que pode existir uma associação entre as variantes desses genes com a susceptibilidade e com a intensidade dos sintomas da COVID-19 (HOU et al., 2020). A localização do gene *ACE2* no cromossomo X também tem sido analisada e mostrou que, pela sua localização, pode aumentar a chance de infecção nos homens (hemizigose do cromossomo). Nas mulheres o prognóstico pode ser influenciado pela ocorrência de homozigose ou heterozigose nesse gene (ANASTASSOPOULOU et al., 2020). O gene *TMPRSS2*, mediante a ocorrência do polimorfismo rs13229760 que altera o aminoácido da posição 160 de valina para metionina, tem associação com o câncer de próstata e isto sugere que ele esteja associado à COVID-19 em relação a pré-existência de fatores de risco como o câncer (VARGAS-ALARCÓN; POSADAS-SÁNCHEZ; RAMÍREZ-BELLO, 2020).

Polimorfismos presentes em genes relacionados a resposta imunológica vem sendo apontados como fatores chave para determinação da suscetibilidade a uma variedade de infecções. O Antígeno Leucocitário Humano (*Human Leukocyte Antigen – HLA*) ou Complexo principal de histocompatibilidade (*Major Histocompatibility Complex – MHC*) formam um complexo gênico responsável por codificar proteínas de membrana responsáveis por regular a resposta imunológica. Os genes da família HLA são divididos em 3 classes, I, II e III, localizadas no cromossomo 6. HLA-A, B e C fazem parte do grupo MHC de classe I, e apresentam antígenos intracelulares na superfície das células. Sendo assim esta é a principal via de apresentação de antígenos virais para células TCD8⁺. Já a HLA-DP, DM, DO, DQ, e DR pertencem ao grupo MHC de classe II e apresentam peptídeos extracelulares para linfócitos TCD4⁺ *helper*, que estimulam células B a produzir anticorpos contra antígenos específicos. Os genes HLA de classe III codificam componentes do sistema complemento e a citocina pro-inflamatória TNF- α (POJERO et al., 2021).

A associação entre as variações genéticas no complexo HLA e sua relação com a resposta imunológica contra SARS-Cov-2 ainda são inconclusivas, no entanto um estudo reportou que o alelo HLA-A*24:02 estava associado com a susceptibilidade a COVID-19, visto que este alelo estava presente em 4 pacientes de Wuhan, China (WARREN; BIROL, 2020). No entanto, devido ao pequeno tamanho da amostra é improvável que tais resultados sejam reprodutíveis.

Nguyen e colaboradores realizaram análises *in silico* avaliando a capacidade de ligação entre 145 tipos de MHC e peptídeos de SARS-CoV-2. Entre os alelos estudados, o HLA-A*02:02, B*15:03, C*12:03 foram considerados mais eficientes na apresentação de antígenos, e entre estes HLA-B*15:03 apresentou a maior afinidade antigênica, sendo

estes alelos considerados protetivos. Por outro lado, HLA-A*25:01, B*46:01, C*01:02 apresentaram menos ligações com peptídeos de SARS-CoV-2. O HLA-B*46:01 apresentou o menor número de ligações com peptídeos entre todos alelos estudados, sendo apontado como possível marcador para susceptibilidade e desenvolvimento de sintomas severos de COVID-19 (NGUYEN et al., 2020). Estes dados são corroborados por estudos anteriores que apresentaram associação entre a presença do alelo HLA-B*46:01 e a severidade dos sintomas em indivíduos com SARS (CHEN et al., 2006).

Alelos HLA foram relacionados com a prevalência da COVID-19. Estudos realizados na Itália apontaram que a prevalência da COVID-19 também pode estar relacionada com os alelos HLA-B*44 e HLA-C*01, sendo estes associados a um papel permissivo durante a infecção por SARS-CoV-2 (CORREALE et al., 2020). Em estudos realizados com pacientes chineses, os alelos HLA-C*07:29 e HLA-B*15:27 foram relacionados a menor prevalência da COVID-19, enquanto os alelos HLA-C*07:29, HLA-C*08:01G, HLA-B*15:27, HLA-B*40:06, HLA-DRB1*04:06, e HLA-DPB1*36:01 (WANG et al., 2020b) e HLA-B22 (YUNG et al., 2021) foram relacionados com maior prevalência da doença. Em se tratando de severidade e mortalidade, os alelos HLA-A*11:01, HLA-B*51:01, e HLA-C*14:02 estavam significativamente relacionado com o desenvolvimento de sintomas severos (WANG et al., 2020a), enquanto o alelo HLA-DRB1*08 foi relacionado com o aumento da mortalidade por (AMOROSO et al., 2021)

Outro aspecto da resposta imunológica que vem sendo apontado como fundamental para curso da infecção por SARS-CoV-2 são os níveis de citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-6, IL-1- β e TNF- α , IFN- γ . A secreção exacerbada destas citocinas vem sendo referenciada como tempestade de citocinas e está associada a danos alveolares, inflamação pulmonar e síndrome do desconforto respiratório agudo. Neste contexto, a presença de altos níveis de IL-2R, IL-6, IL-10 e TNF- α foram associadas a severidade e letalidade da COVID-19 (CHEN et al., 2020).

Dentre estas citocinas, acredita-se que a IL-6 apresenta um papel central no processo inflamatório e conseqüentemente no desenvolvimento de dano pulmonar. Foi demonstrado que o desenvolvimento de pneumonia em pacientes com COVID-19 está relacionado com desregulação do sistema imune e produção excessiva de IL-6. Estudo preliminar utilizando meta-análise avaliou o papel de polimorfismos no gene de IL-6. Os resultados apontam que o alelo IL-6-174C está associada ao aumento nos níveis de IL-6 e severidade da pneumonia, embora não esteja associado ao desenvolvimento de pneumonia (ULHAQ; SORAYA, 2020). É importante ressaltar que esta associação foi realizada em pacientes portadores de outras síndromes respiratórias, mas os autores acreditam que os dados fornecem importantes direcionamentos para o entendimento da COVID-19.

Outras citocinas fundamentais para resposta imunológica contra vírus são os Interferons do tipo I. Os polimorfismos em genes envolvidos na produção e liberação

de Interferons, bem como seus receptores e moléculas envolvidas em suas vias de sinalização também tem sido relacionado com a COVID-19. Entre as moléculas envolvidas no mecanismo de ação dos interferons podemos citar os receptores de IFN- α , IFNAR1 e IFNAR2, o receptores tipo TLR (*Toll Like receptors*), Fatores regulatórios de IFN (IRF's), fatores de transcrição STAT1 e STAT2, entre outros (POJERO et al., 2021). Foi observado que mutações deletérias nos genes de TLR-3 e IRF-7 estão estritamente relacionados com o desenvolvimento de pneumonia grave e potencialmente fatal em indivíduos com COVID-19 (ZHANG et al., 2020a). De forma semelhante, a presença do polimorfismo rs2236757 no gene do receptor IFNAR2 de interferon foi associada a internação em unidades de terapia intensiva (PAIRO-CASTINEIRA et al., 2021).

A proteína transmembrana induzida por interferon 3 (*Interferon induced transmembrane protein 3* - IFITM3) é uma proteína antiviral produzida pela ação de interferons do tipo I, bem como por citocinas como IL-6. O alelo rs12252(C), que já havia sido apontado como fator de risco para infecções por vírus Influenza e HIV (WELLINGTON et al., 2019), também foi apontado como fator de risco em indivíduos sintomáticos desenvolverem sintomas severos (BENETTI et al., 2020), especialmente em homozigose (ZHANG et al., 2020b). Enquanto a presença deste alelo em heterozigose foi associada a internação por COVID-19 (GÓMEZ et al., 2021).

Em estudo do tipo caso controle, a frequência do polimorfismo -308 (G/A) no gene de TNF- α , tanto em homozigose quanto heterozigose, foi mais elevada entre pacientes com COVID-19 quando comparados aos controles (SALEH et al., 2020).

Polimorfismos associados a receptores de quimiocinas também foram associados com a severidade da COVID-19. Foi demonstrado que em tecidos pulmonares a baixa expressão de CCCR3, bem como a alta expressão CCR2 está associada a necessidade de internação em unidade de terapia intensiva (UTI) (PAIRO-CASTINEIRA et al., 2021). De modo semelhante, a redução na expressão de CXCR6 pela presença do polimorfismo rs11385942, foi associada a necessidade de ventilação mecânica (ELLINGHAUS et al., 2020).

Portanto, as análises genéticas são muito importantes para ajudar a elucidar as diferenças na susceptibilidade e nos sintomas da COVID-19. Essas análises estão sendo realizadas amplamente, mas ainda é necessário que haja uma maior cobertura dos diversos grupos populacionais que existem. A maior parte dos indivíduos que participaram das análises realizadas pelos pesquisadores do "COVID-19 *Host Genetics Initiative*" (GANNA, 2020) são de ancestralidade europeia, o que reforça esta necessidade de mais estudos futuros, com acréscimo de grupos populacionais com diferentes ancestralidades, inclusive os que possuem alta miscigenação. No entanto, fica claro que existem bases genéticas que explicam as diferentes susceptibilidades à COVID-19 e que é necessário levar em conta a influência desses genes na elaboração de fármacos e de condutas para o tratamento da

3 I PANORAMA DO PERFIL EPIGENÉTICO DURANTE A INFECÇÃO POR SARS-COV-2

Além do reconhecimento do receptor ACE2, o vírus também apresenta afinidade com outros receptores alternativos, como o CD147 (BSG) e NPR1. Do mesmo modo, a proteína SPIKE não é a única a participar do contato vírus-célula hospedeira, visto que esta proteína pode sofrer clivagem por proteases, como a TMPRSS2, FURIN e CTSL/B (ALIEE et al., 2020). Portanto, analisar os fatores epigenéticos que influenciam e regulam o padrão de expressão gênico dos genes relacionados a essas proteases e receptores é de fundamental importância para o entendimento da COVID-19.

O gene *CTSL/B* que participa ativamente da patogenicidade do SARS-CoV-2 teve seu padrão de metilação do DNA em indivíduos com tumores malignos gastrointestinal. O estudo relatou que houve uma diminuição da metilação do DNA no gene *CTSL/B*, que por sua vez aumenta expressão gênica, conduzindo a maior susceptibilidade a COVID-19 (LI et al., 2020).

Recentemente também foi observado uma associação dos receptores olfativos, adenocarcinoma de próstata (PRAD) e COVID-19. Sabe-se que os receptores olfativos são comumente comprometidos em pacientes com COVID-19. O receptor OR51E2 se encontra expresso em células musculares que se encontram localizados nas vias aéreas. Em pacientes com asma, a musculatura presente nas vias aéreas aumenta devido ao aumento de expressão de OR51E1. Curiosamente o promotor desse gene sofre hipometilação em adenocarcinoma de próstata, levando a sua superexpressão. Portanto, a hipometilação encontrada nesse gene em câncer de próstata pode ser considerada como um fator de risco para COVID-19 (KERSLAKE et al., 2020).

Em paralelo, o gene *TMPRSS2* também apresenta relação com PRAD visto que apresenta altos níveis de expressão em diferentes tecidos, principalmente na próstata, sendo um indicativo de maior vulnerabilidade nos casos de COVID-19. Uma análise in silico de amostras de PRAD indicaram um upregulação da expressão gênica de *TMPRSS2*. No entanto, os níveis de metilação do DNA no promotor deste gene estavam elevados em comparação com os tecidos normais. Ou seja, o estudo demonstrou uma associação negativa entre o nível de expressão e a metilação do DNA no promotor, o que indica que outro mecanismo molecular atua no aumento de expressão de *TMPRSS2* em tumores PRAD (CHENG et al., 2021).

Um estudo em células epiteliais de pulmão e biópsia pulmonar de pacientes com quadro assintomático e severo de COVID-19 e pacientes saudáveis demonstrou diminuição nos níveis de metilação do DNA. As células epiteliais do pulmão apresentaram

hipometilação nas DNA metiltransferases DNMT1, DNMT3A e DNMT3B, que são responsáveis pela marcação e estabilização dos radicais metil inseridos principalmente nos dinucleotídeos CpGs. Este fato pode estar associado aos resultados encontrados no estudo, que presenciou upregulação da expressão gênica de 85% dos genes analisados (MUHAMMAD et al., 2021).

Dentre os genes analisados, somente os genes *HSPA1L* e *ULBP2* foram encontrados upregulados nas células epiteliais do pulmão após tratamento com 5-AZA-dC, que é um medicamento capaz de induzir hipometilação do DNA, sugerindo uma regulação epigenética desses genes (MUHAMMAD et al., 2021). Curiosamente, a hipometilação do gene *HSPA1L* foi observada nos pacientes assintomáticos e severos de COVID-19 tanto nas amostras de biópsia pulmonar quanto nas células epiteliais do pulmão, porém o mesmo não foi observado nos pacientes saudáveis. De modo que o gene *HSPA1L* participa do processo de replicação viral na célula, este de sido alvo de estudos para identificação de biomarcadores epigenéticos e desenvolvimento de profilaxia antiviral (MUHAMMAD et al., 2021).

É pressuposto que fumantes tem nível de expressão elevada de determinados genes devido a regulação epigenética. Para tal um estudo analisou a expressão dos genes *ACE2*, *TMPRSS2*, *CTSL*, *BSG*, *NRP1* e *FURIN* no trato superior (nasal) e inferior (brônquios) respiratório associados a idade, histórico de fumo e doenças, além de associação com metilação do DNA, em pacientes saudáveis e com suspeita de câncer. A expressão de todos os genes analisados foi maior nas amostras nasais em comparação com os brônquios, em ambos grupos. No entanto, os fumantes apresentaram uma upregulação gênica no *ACE2*, *TMPRSS2*, *FURIN* e *BSG* nos brônquios, e baixa expressão de *CTSL* tanto no trato superior e inferior respiratório (ALIEE et al., 2020). A expressão de *CTSL*, *BSG*, *NRP1*, *FURIN* e *TMPRSS2* foi associado com os níveis de metilação do DNA, que também apresentaram influência da idade, gênero e fumo.

Além disso, existe associação entre mudanças no perfil epigenético e influência no sistema inflamatório, como as interleucinas 6 e 8, durante a infecção por SARS-CoV-2. Nesse ínterim, o estudo de Bernardes e colaboradores realizaram um metiloma, com identificação de entre 46.071 e 69.733 sítios CpGs em 6 pacientes e 6 controles com idades e sexo biológicos compatíveis. O estudo observou um padrão de hipometilação predominante nos sítios CpGs analisados nos pacientes com COVID-19 comparado com os controles (BERNARDES et al., 2020). Por meio de uma análise de transcriptoma foi possível associar com o nível de metilação do DNA observado nos pacientes. Após a análise observou-se que em 68,3% dos genes houve uma associação entre os genes diferencialmente expressos e a metilação do DNA. As regiões hipometiladas, com expressão aumentada foram observadas em genes associados a secreção de TNF, IL-1b e resposta imune inata. Contrariamente, regiões com hipermetilação e níveis menores de transcrição estavam correlacionadas ao

receptor de célula T, indicando que há uma participação das modificações epigenéticas presente na resposta imune inata e adaptativa (BERNARDES et al., 2020).

Por fim, um importante estudo com análise *epigenome-wide* foi realizado no início deste ano com 407 pacientes sem qualquer comorbidade com o intuito de identificar biomarcadores epigenéticos associados a COVID-19, chamado de EPICOVID. Para tal foram investigados grupos de pacientes assintomáticos ou paucissintomáticos, e pacientes hospitalizados que precisam de ventilação (invasiva ou não) (MOURA et al., 2021). Com a análise foi possível investigar o status de metilação do DNA de amostras de sangue em aproximadamente 850.000 sítios CpGs visando detectar metilação do DNA diferencial entre os grupos. Após a análise foram identificados 44 sítios CpGs com metilação diferencial, dos quais 23 sítios CpGs estão localizados no corpo gênico de 20 genes associados a resposta imune inata e adaptativa. Dentre os 20 genes, 17 apresentavam hipermetilação, ou seja, menores níveis de transcrição gênica (MOURA et al., 2021). Além disso, 19 genes demonstraram correlação significativa com os quadros clínicos graves da infecção por SARS-CoV-2, o que sugere a existência de uma assinatura epigenética na COVID-19.

Outro estudo de metilação genoma-wide em amostras de sangue periférico foi realizado com o objetivo de identificar uma assinatura EPICOVID, principalmente em casos graves de COVID-19 (CORLEY et al., 2021).

Interessantemente sugere-se que o vírus do SARS-CoV-2 é capaz de enganar as células do sistema imune modificando as marcas epigenéticas para assim escapar da resposta de defesa do hospedeiro. No entanto, maiores estudos na área de epigenética devem ser feitos para esclarecimento da associação da modulação epigenética à patologia dos casos severos da COVID-19.

Os mecanismos epigenéticos atuam diretamente na regulação da expressão gênica, sendo assim, é de fundamental importância maiores estudos desses mecanismos nos genes relacionados a COVID-19 e sua patogenicidade. Além disso, estudos na área da epigenética podem ajudar na identificação e desenvolvimento de agentes terapêuticos no combate à doença. A assinatura EPICOVID servirá como um biomarcador epigenético, que associados com fatores genéticos, celulares e clínicos poderão ajudar no monitoramento dos pacientes com COVID-19 e posterior tratamento precoce para evitar o avanço da infecção para um quadro clínico grave. Conseqüentemente, essa abordagem poderá ter implicações e melhorias nas vacinas contra o SARS-CoV-2.

REFERÊNCIAS

ALIEE, H. et al. Determinants of SARS-CoV-2 receptor gene expression in upper and lower airways. **medRxiv: preprint**, 2020.

- AMOROSO, A. et al. HLA and AB0 Polymorphisms May Influence SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Severity. **Transplantation**, v. 105, p. 193–200, 2021.
- ANASTASSOPOULOU, C. et al. Human genetic factors associated with susceptibility to SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease severity. **Human Genomics**, v. 14, n. 1, p. 1–8, 2020.
- ASGARI, S.; POUSAZ, L. A. Human genetic variants identified that affect COVID susceptibility and severity. **Nature**, p. 1–2, 8 jul. 2021.
- BENETTI, E. et al. Clinical and molecular characterization of COVID-19 hospitalized patients. **PloS one**, v. 15, n. 11, p. 1–16, 2020.
- BERNARDES, J. P. et al. Longitudinal Multi-omics Analyses Identify Responses of Megakaryocytes, Erythroid Cells, and Plasmablasts as Hallmarks of Severe COVID-19. **Immunity**, v. 53, n. 6, p. 1296–1314, 2020.
- CHEN, G. et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 130, n. 5, p. 2620–2629, maio 2020.
- CHEN, Y.-M. A. et al. Epidemiological and genetic correlates of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection in the hospital with the highest nosocomial infection rate in Taiwan in 2003. **Journal of clinical microbiology**, v. 44, n. 2, p. 359–365, fev. 2006.
- CHENG, J. et al. Prostate adenocarcinoma and COVID-19: The possible impacts of TMPRSS2 expressions in susceptibility to SARS-CoV-2. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 25, n. 8, p. 4157–4165, 2021.
- CORLEY, M. J. et al. Genome-wide DNA methylation profiling of peripheral blood reveals an epigenetic signature associated with severe COVID-19. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 110, p. 21–26, 2021.
- CORREALE, P. et al. HLA-B* 44 and C* 01 prevalence correlates with Covid19 spreading across Italy. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 5205, p. 1–12, 2020.
- ELLINGHAUS, D. et al. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. **The New England journal of medicine**, v. 383, n. 16, p. 1522–1534, out. 2020.
- GANNA, A. The COVID-19 Host Genetics Initiative, a global initiative to elucidate the role of host genetic factors in susceptibility and severity of the SARS-CoV-2 virus pandemic. **European Journal of Human Genetics**, v. 28, n. 6, p. 715–718, 2020.
- GÓMEZ, J. et al. The Interferon-induced transmembrane protein 3 gene (IFITM3) rs12252 C variant is associated with COVID-19. **Cytokine**, v. 137, p. 155354, jan. 2021.
- HOFFMANN, M. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Article SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. **Cell Press**, v. 181, p. 271–280, 2020.
- HOU, Y. et al. New insights into genetic susceptibility of COVID-19: an ACE2 and TMPRSS2 polymorphism analysis. **BMC Medicine**, v. 18, n. 216, p. 1–8, 15 dez. 2020.
- KERSLAKE, R. et al. Co-expression of peripheral olfactory receptors with SARS-CoV-2 infection mediators: Potential implications beyond loss of smell as a COVID-19 symptom. **International Journal of Molecular Medicine**, v. 46, n. 3, p. 949–956, 2020.

LI, H. et al. Genomic, epigenomic, and immune subtype analysis of CTSL/B and SARS-CoV-2 receptor ACE2 in pan-cancer. **Aging**, v. 12, n. 22, p. 22370–22389, 2020.

MINEGISHI, Y. et al. Human Tyrosine Kinase 2 Deficiency Reveals Its Requisite Roles in Multiple Cytokine Signals Involved in Innate and Acquired Immunity. **Immunity**, v. 25, n. 5, p. 745–755, 2006.

MOURA, M. C. DE et al. Epigenome-wide association study of COVID-19 severity with respiratory failure. **EBioMedicine**, v. 66, p. 1–10, 2021.

MUHAMMAD, J. S. et al. SARS-CoV-2 Infection-Induced Promoter Hypomethylation as an Epigenetic Modulator of Heat Shock Protein A1L (HSPA1L) Gene. **Frontiers in Genetics**, v. 12, p. 1–10, 2021.

NGUYEN, A. et al. Human Leukocyte Antigen Susceptibility Map for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. **Journal of virology**, v. 94, n. 13, jun. 2020.

PAIRO-CASTINEIRA, E. et al. Genetic mechanisms of critical illness in Covid-19. **Nature**, v. 591, n. 7848, p. 92–98, 2021.

POJERO, F. et al. The Role of Immunogenetics in COVID-19. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 5, p. 2636, mar. 2021.

POLLITT, K. J. G. et al. COVID-19 vulnerability: the potential impact of genetic susceptibility and airborne transmission. **Human Genomics**, v. 14, p. 1–7, 12 dez. 2020.

SALEH, A. et al. Association of TNF- α G-308 a Promoter Polymorphism with the Course and Outcome of COVID-19 Patients. **Immunological investigations**, p. 1–12, nov. 2020.

SHIRVALILOO, M. Epigenomics in COVID-19; the link between DNA methylation, histone modifications and SARS-CoV-2 infection. **Epigenomics**, v. 13, n. 10, p. 745–750, 2021.

ULHAQ, Z. S.; SORAYA, G. V. Anti-IL-6 Receptor Antibody Treatment for Severe COVID-19 and the Potential Implication of IL-6 Gene Polymorphisms in Novel Coronavirus Pneumonia. **SSRN Electronic Journal**, maio 2020.

VARGAS-ALARCÓN, G.; POSADAS-SÁNCHEZ, R.; RAMÍREZ-BELLO, J. Variability in genes related to SARS-CoV-2 entry into host cells (ACE2, TMPRSS2, TMPRSS11A, ELANE, and CTSL) and its potential use in association studies. **Life Sciences**, v. 260, p. 1–13, 2020.

WANG, F. et al. Initial whole-genome sequencing and analysis of the host genetic contribution to COVID-19 severity and susceptibility. **Cell discovery**, v. 6, n. 1, p. 83, nov. 2020a.

WANG, W. et al. Distribution of <sc>HLA</sc> allele frequencies in 82 Chinese individuals with coronavirus disease-2019. **HLA**, p. tan.13941, maio 2020b.

WARREN, R. L.; BIROL, I. HLA predictions from the bronchoalveolar lavage fluid samples of five patients at the early stage of the Wuhan seafood market COVID-19 outbreak. **ArXiv**, 2020.

WEIN, A. N. et al. CXCR6 regulates localization of tissue-resident memory CD8 T cells to the airways. **Journal of Experimental Medicine**, v. 216, n. 12, p. 2748–2762, 2019.

WELLINGTON, D. et al. IFITM3: How genetics influence influenza infection demographically. **Biomedical journal**, v. 42, n. 1, p. 19–26, fev. 2019.

YUNG, Y. et al. Association of HLA-B22 serotype with SARS-CoV-2 susceptibility in Hong Kong Chinese patients. **Hla**, v. 97, n. 2, p. 127–132, 2021.

ZHANG, Q. et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. **Science**, v. 370, n. 6515, out. 2020a.

ZHANG, Y. et al. Interferon-Induced Transmembrane Protein 3 Genetic Variant rs12252-C Associated With Disease Severity in Coronavirus Disease 2019. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 222, n. 1, p. 34–37, jun. 2020b.

ZHAO, J. et al. Relationship Between the ABO Blood Group and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Susceptibility. **Clinical Infectious Diseases**, v. 73, n. 2, p. 328–331, 2020.

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

Data de aceite: 16/09/2021

Data de submissão: 12/07/2021

Olavo Ferreira Nunes

Mestrando no programa de Pós-graduação em Cognição e Linguagem da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, UENF.

Bom Jesus do Itabapoana – RJ
<http://lattes.cnpq.br/5776436576730972>

Fernando Basílio dos Santos

Médico no Hospital São Vicente de Paulo Bom Jesus do Itabapoana, RJ.

<http://lattes.cnpq.br/6728790826220966>

Fernanda Castro Manhães

Professora do Programa de Pós Graduação em Cognição e Linguagem, Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, UENF.

Bom Jesus do Itabapoana - RJ
<http://lattes.cnpq.br/1866461041232723>

RESUMO: Este trabalho pretende explorar algumas reflexões sobre as mudanças e estratégias que vem sendo utilizadas na continuidade da formação médica em tempos de pandemia. Devido a urgência de profissionais cada vez mais capacitados para atuar na linha de frente da pandemia da Covid-19, diversas questões tem permeado os debates profissionais da formação médica no Brasil e no mundo. Trata-se de um estudo de revisão bibliográfica sobre a temática sobre as mudanças causadas pela pandemia na vida do estudante do campo

de formação médica. Para responder nossos questionamentos e cumprir com nosso objetivo, destaca-se a abordagem qualitativa. Inicialmente concluímos que ainda são muitos os desafios enfrentados na formação médica em tempos de pandemia, entretanto, conforme exposto ao longo do artigo, múltiplos foram os mecanismos utilizados para promover um Ensino a Distância (EaD) e a abordagem de metodologias ativas que viesse a permitir uma continuidade das atividades curriculares, desde os primeiros períodos aos últimos da formação médica.

PALAVRAS-CHAVE: Formação médica. Pandemia. Ensino híbrido.

MEDICAL TRAINING IN TIMES OF THE COVID-19 PANDEMIC: WHAT ARE THE CHANGES AND THE STRATEGIES

ABSTRACT: This work intends to explore some reflections on the changes and strategies that have been used in the continuity of medical education in times of pandemic. Due to the urgency of increasingly qualified professionals to act on the front line of the Covid-19 pandemic, several issues have permeated professional debates in medical education in Brazil and worldwide. This is a literature review study on the theme of changes caused by the pandemic in the life of students in the field of medical training. To answer our questions and fulfill our objective, the qualitative approach stands out. Initially, we concluded that there are still many challenges faced in medical training in times of pandemic, however, as explained

throughout the article, multiple mechanisms were used to promote Distance Learning (EaD) and the approach of active methodologies that would allow a continuity of curricular activities, from the first to the last periods of medical training.

KEYWORDS: Medical training. Pandemic. Hybrid teaching.

1 | INTRODUÇÃO

A pandemia do novo coronavírus, também chamada de Covid-19, impôs mudanças que levaram a uma reformulação não só na forma de transmissão do vírus, mas na forma de transmissão do conhecimento, o que influenciou na busca pela utilização de novos instrumentos e mecanismos que fosse possível a continuidade da vida.

Desde que a pandemia foi decretada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), em março de 2020, diversos são os esforços para compreender o novo coronavírus. Com o avanço da pandemia assistimos a uma mudança significativa das estruturas sociais, políticas e econômicas do mundo. Tais mudanças revelam uma preocupação que vem desafiando especialistas e cientistas de diversos campos a buscarem por conhecimento em diversas áreas, principalmente na educação em saúde, com destaque para área médica.

Esse processo de transformação na continuidade da vida também ocorreu, especificamente e para fins desta pesquisa, no campo médico, de modo que desta forma mudanças ocorreram no campo da formação médica, tendo em vista a necessidade de continuidade da formação mesmo no contexto pandêmico. Devido a urgência de profissionais cada vez mais capacitados para atuar na linha de frente da pandemia da Covid-19, diversas questões tem permeado os debates profissionais da formação médica no Brasil e no mundo.

Este capítulo parte então deste cenário ao consideramos que abordar a temática em questão poderia promover importantes contribuições para o campo da formação médica. Pretende-se realizar um resgate bibliográfico sobre as mudanças causadas pelo que introduziu e intensificou a utilização do Ensino a Distância (EaD) enquanto forma de suprir as lacunas e dificuldades enfrentadas tendo em vista a impossibilidade de continuidade da formação presencial dos graduandos e pós graduandos na área médica.

Em seguida, será exposta uma revisão bibliográfica, através de pesquisas realizadas nas Américas, Europa e até mesmo em países asiáticos, em sua maioria realizadas com estudantes da área médica e demonstrando suas impressões, benefícios e características evidenciadas diante da utilização de mecanismos proporcionados pelo EaD, como a utilização de plataformas virtuais e até mesmo a necessidade de reformulação do aprendizado presencial, que em alguns casos não pôde ser interrompido, mas que teve que ser readequado segundo medidas sanitárias de segurança.

Por fim, o capítulo busca demonstrar os recursos utilizados na atualidade e que

também serão utilizados nos próximos meses e semestres, tendo em vista o contexto de vacinação inicial e de readaptação e futuro retorno às atividades presenciais, abordando de forma breve o caso específico do ensino híbrido. Diante disso, esta pesquisa visa contribuir com as reflexões sobre a pandemia, a utilização do Ead na formação médica e às impressões deste processo, de forma a contribuir com o campo científico frente ao conjunto de mudanças que se evidencia, e que mudam drasticamente a formação médica no hoje e no futuro.

2 | PROCESSO METODOLÓGICO

Trata-se de um estudo de revisão bibliográfica sobre a temática das mudanças causadas pela pandemia na vida do estudante do campo de formação médica. Para responder nossos questionamentos e cumprir com nosso objetivo, destaca-se o estudo qualitativo, ou seja, “corresponde a um espaço mais profundo das relações, dos processos e dos fenômenos que não podem ser reduzidos à operacionalização de variáveis” (MINAYO, 2001, p.22).

Nesse espaço de compreensão dos processos que elencamos nosso mirante de análise, o estudo qualitativo. E para investigar o tema proposto foi utilizada a pesquisa exploratória que visa proporcionar maior familiaridade com a nossa problemática com possibilidades a torná-lo explícito (GIL, 2008).

3 | RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.1 A pandemia e as mudanças na formação mediada por instrumentos de promoção do ensino a distância (EAD)

O contexto pandêmico gerou um conjunto de mudanças econômicas, políticas, sociais e de saúde em todo o mundo, e no Brasil essa situação não foi diferente. Diante desse contexto de propagação do novo coronavírus obrigou as autoridades governamentais de vários países a adotarem várias medidas visando a diminuição do contágio do vírus. Uma das políticas adotadas a nível global foi justamente o fechamento de escolas e universidades, assim como a suspensão temporária das aulas, tanto em institutos privados quanto públicos, até ao nível do ensino superior (VIEIRA; SILVA, 2020).

Esse cenário inicial de pandemia demandou mudanças nos instrumentos e estratégias para a formação, que passou a ser uma formação dentro de um contexto de ausência, de forma geral, da possibilidade de execução do ensino presencial, tendo em vista os riscos sanitários a vida, devido a propagação em escala global da Covid-19. Nesse sentido, às Tecnologias da Informação e Comunicação (TIC's) tiveram um papel fundamental, na medida em que se tornaram instrumentos que possibilitaram a continuidade das atividades

acadêmicas ou educacionais no Brasil, de modo a diminuir os efeitos da pandemia na vida cotidiana dos indivíduos (CETIC, 2020, p.3).

Dessa forma, uma das mudanças na formação acadêmica durante a pandemia foi justamente a ampliação da utilização das Tecnologias da Informação e comunicação, na medida em que estas passaram a ser utilizadas em larga escala para a realização das atividades de Ensino a Distância (EaD), de modo que estes meios possuem qualidades demandadas no ensino remoto, como: (1) possibilitar uma comunicação rápida e instantânea, (2) Acesso rápido e instantâneo à informação, e (3) realização de múltiplas atividades, até mesmo simultâneas através das mais diversas plataformas online (CETIC, 2020, p.3).

Dados da pesquisa intitulada “Painel TIC Covid-19: pesquisas sobre o uso da internet no Brasil durante a pandemia do novo coronavírus. Demonstram que na pesquisa de opinião e coleta de informações realizada pelo órgão, dos estudantes maiores de 16 anos entrevistados, que declararam frequentar a escola ou faculdade no momento da pandemia 87% informaram realizar atividades educacionais remotas, e não somente, 71% afirmaram utilizar de recursos digitais, como sites, redes sociais ou plataformas de videoconferência. Isso demonstra uma grande adesão a utilização de TIC's no contexto EaD por parte da faixa etária jovem-adulta, o que viabiliza a utilização destes instrumentos e mecanismos para a continuidade da formação médica no contexto pandêmico (CETIC, 2020, p.3-4).

Segundo dados fornecidos pela Associação Brasileira de Educação Médica (ABEM) através de um levantamento que alcançou informações de um total de 82% das instituições escolares de formação médica do país, foi constatado de aproximadamente 90% das escolas médicas suspenderam às atividades acadêmicas, tanto teóricas quanto práticas durante o mês de março de 2020, tendo em vista os alertas iniciais de casos de Covid-19 no Brasil e o início do período de restrições e isolamento social no país. Nesse sentido, houve a suspensão parcial de atividades acadêmicas dos estudantes do primeiro ao quarto período do curso de medicina, e considerou-se, em algumas exceções, a possibilidade de cumprimento de 20% da carga horária curricular às atividades a distância (OLIVEIRA; POSTAL; AFONSO, 2020)

Houve uma resposta inicial das escolas médicas, em similaridade as respostas realizadas por outros países. Nesse sentido, houve uma suspensão dos estágios curriculares, em conformidade às normas sanitárias que determinavam a necessidade de distanciamento social, nesse momento inicial da pandemia, com o objetivo de realizar um diagnóstico inicial da situação e de como a rede de atenção à saúde deveria lidar da melhor forma com esse novo contexto imposto pela pandemia covid-19 (OLIVEIRA, POSTAL, AFONSO, 2020).

Diante desse contexto, a utilização do Ensino a Distância (EaD), mostrou-se uma ferramenta essencial e uma estratégia inicial possível para suprir com as lacunas

vivenciadas pelo contexto pandêmico. Nesse sentido, houve a autorização da ampliação do uso do EaD pelo governo federal e segundo dados da ABEM, identificou-se que nas escolas de formação médica analisadas no supracitado, e que optaram pela paralisação inicial das atividades presenciais, cerca de 80% tiveram que recorrer a recursos de educação a distância como forma alternativa de aprendizagem, visando de forma principal, a manutenção do vínculo acadêmico, orientações e novas formas de dar continuidade aos componentes curriculares a serem cursados pelos discentes (OLIVEIRA; POSTAL; AFONSO; 2020).

Tendo em vista a implementação de um conjunto de instrumentos relacionados ao Ensino a Distância (EaD) desde março de 2020 no Brasil e em vários outros países do mundo, durante os completos mais de um ano de pandemia, já é possível identificar contribuições científicas que visam diagnosticar às impressões, características e recursos utilizados na formação médica durante a pandemia.

Diversas revisões bibliográficas realizadas evidenciam a utilização de diferentes estratégias pedagógicas que foram implementadas na educação médica devido a pandemia Covid-19. Tais pesquisas foram realizadas em vários países do mundo, principalmente nos países do norte-global, onde observou-se uma adequação mais rápida ao contexto pandêmico e por consequência a criação de estratégias pedagógicas para a formação médica e conforme foi exposto abaixo.

Uma pesquisa realizada pelo grupo australiano Arandjelovic et al (2020) apud Santos et al., (2020) de revisão de literatura cujo público alvo eram os estudantes de graduação, e nesta revisão de literatura foi constatado que às estratégias pedagógicas que mostraram maior eficiência foi o ensino e a realização da tele saúde utilizando-se como ferramenta principal a utilização da internet, assim como a contribuição voluntária de médicos em formação para atuarem em resposta a Covid-19, e por fim outro elemento que foi inserido em comparação ao contexto pré pandêmico foi justamente a adaptação dos currículos da formação médica, passando a incluir como temática relevante de estudo o gerenciamento em momentos pandêmicos.

Já na pesquisa estadunidense realizada por Akers Blough et al (2020) apud Santos et al., (2020), que assim como Arandjelovic et al também utilizou como metodologia a revisão de literatura, constatou-se como estratégias pedagógicas incluídas ou inseridas no contexto pandêmico a suspensão das rotações clínicas e a transferência das aulas para a modalidade EaD, utilizando-se como método de Tecnologia de Informação (TIC) o uso de plataformas virtuais tendo em vista que a situação exigiu adaptabilidade por parte de discentes e docentes para a continuidade das atividades voltadas à formação médica.

Pesquisas realizadas na Malásia e em Singapura, por Ashokka (2020) cujo público alvo eram os estudantes de graduação e que similar às anteriores também se utilizou da revisão de literatura, observou-se a continuidade de métodos de avaliações formativas

e somativas, assim como o desenvolvimento de planos que visavam a manutenção das atividades essenciais à formação médica, sendo que esses planos e métodos de avaliação foram realizados de modo remoto, sendo estas às estratégias pedagógicas utilizadas na educação médica.

Percebeu-se na revisão bibliográfica uma gama de pesquisas não só em países da América do Norte e Ásia, mas também da América do Sul, conforme trazido por Santos (2020) através da pesquisa de Sahu (2020) realizada em Trinidad e Tobago, que constata que, no que tange a aplicação de novas estratégias pedagógicas para melhoria da formação médica, observou-se a adoção de tecnologias visando a avaliação da experiência dos alunos.

A pesquisa evidenciada acima, portanto tinha como público alvo e também abrangeu como novas estratégias a adoção de serviços de aconselhamento visando dar apoio aos estudantes através do cuidado para com a saúde mental dos estudantes da área médica, logo percebeu-se uma adoção de estratégias não somente voltadas à formação médica dos discentes em específico, mas também a inserção de meios que se preocupem com o bem estar biopsicossocial dos alunos em formação, o que por consequência contribui para um melhor aprendizado e uma melhor formação destes alunos.

Diferentemente das pesquisas anteriores, na pesquisa realizada por Klasen et al (2020) a pesquisa utilizou como metodologia um relato de experiência, cujo público alvo são tanto os estudantes quanto os docentes. Nesta pesquisa, realizada na Suíça, Áustria e Canadá, foram utilizados como mecanismos pedagógicos a inserção dos estudantes em formação médica no trabalho clínico, frisando a ainda importância do contato direto no atendimento médico e a necessidade, considerando o contexto pandêmico da Covid-19, o atendimento direto foi equilibrado com cuidados diante do risco de exposição ao vírus, logo os estudantes foram expostos ao atendimento direto considerando a situação de risco de exposição, como forma de aprendizagem, e não somente mas por fim, houve também a utilização de feedbacks, avaliações e de supervisão quanto ao processo.

Foram identificadas ao longo da revisão bibliográfica duas pesquisas indianas, realizadas por Zayapragassara Zan (2020) assim como por Lall e Singh (2020). A pesquisa de Zayapragassara Zan foi uma reflexão realizada e cujo público alvo eram os estudantes. A reflexão expôs que as tecnologias foram consideradas ferramentas eficazes como estratégia pedagógica para complementar a formação médica dos estudantes. Nessa reflexão, constatou-se que a utilização de atividades ativas de ensino e aprendizado aliadas ao uso de tecnologias promovem ótimos hábitos de estudo nos estudantes, mas que como desafios a essa forma de aprendizagem, foi colocado que essa forma de ensino demanda um grande envolvimento do corpo docente, a disponibilidade de plataformas digitais adequadas e um planejamento prévio das atividades educacionais a serem postas em prática.

Já na pesquisa indiana realizada por Lall e Singh (2020) de metodologia observacional e descritiva, observou-se que a maioria dos estudantes foi favorável a utilização de tecnologias como estratégia pedagógica para a formação médica, mas os estudantes relataram como desafio, que sentem a necessidade de maiores vínculos com às atividades extracurriculares.

Para além, o relato de experiências realizado com estudantes pelos pesquisadores franceses Moszkowicz et al (2020) constatou que foi eficaz a utilização de plataformas online de comunicação como o Google Hangouts, propiciou o ensino através de aulas de videoconferência, sendo que a plataforma foi amplamente utilizada para a aplicação de exercícios clínicos e de anatomia.

Este conjunto de relatos e pesquisas científicas demonstram características da utilização do EaD na formação médica e podem nos permitir compreender melhor as mudanças causadas pela pandemia e pelo EaD na formação médica.

3.2 Quais as soluções futuras diante da necessidade do presencial: o ensino híbrido

Considerando o atual contexto de inicial vacinação e futuro e gradual retorno às atividades presenciais, dentro do cenário brasileiro, algumas universidades têm considerado novas metodologias de aprendizado, como por exemplo o Ensino Híbrido, sendo essa uma das formas de formação ainda dentro do contexto epidêmico que pode fornecer meios de um gradual retorno às atividades acadêmicas.

O ensino híbrido é uma das formas de Metodologias Ativas (MAs) ganharam que destaque nas últimas décadas, não sendo, portanto, um modelo cuja origem se deu na pandemia, mas que vem se desenvolvendo principalmente nos últimos anos, passando dos estudos e pesquisas científicas e chegando a aplicação nas salas de aula das universidades, conforme estamos percebendo no hodierno (ELEVA, 2020).

Em termos de conceitualização desse modelo, podemos citar que o ensino híbrido consiste em um modelo de educação que alterna dois métodos de ensino, os métodos online e offline. No método online, o discente possui maior controle sobre algum aspecto do seu estudo tanto no espaço forma de aprendizagem, quanto fora deste espaço, assim como, o discente tem maior controle do tempo destinado ao processo de construção do conhecimento e ritmo. Ou seja, é um método que dá maior liberdade de manuseio do processo de aprendizagem, a depender da sua disponibilidade, interesses e possibilidade. E há também o aspecto offline, que deve ser realizado em um espaço/ambiente específico e apropriado para o estudo do discente. O objetivo central desse modelo de aprendizagem é que o aspecto on-line e offline dialogue de alguma forma e se complementam, gerando em síntese um processo que proporciona múltiplas formas de ensino e aprendizagem (ELEVA, 2020)

Este modelo já tem sido utilizado, principalmente nos campos das ciências exatas e ciências biológicas, tendo em vista que, contrariamente à grande parte do campo das ciências humanas ou sociais aplicadas, no campo biológico e mais especificamente no campo médico, há uma maior demanda por aulas práticas para um aprendizado mais eficiente, e este modelo propicia, dentro de limites sanitários a execução de aulas práticas quando necessário e diante da impossibilidade de continuação de disciplinas que só podem ser realizadas no presencial, por exemplo.

Nesse sentido, o ensino híbrido também pode, de forma temporária preencher as lacunas e dificuldades enfrentadas pelo campo da formação pedagógica no campo médico a curto prazo, até que seja seguro o retorno às atividades presenciais.

Outra estratégia nesse momento, podemos evidenciar nas metodologias ativas de aprendizagem. As metodologias ativas de aprendizagem abrangem a implantação ou introdução de novas formas de ensino no espaço escolar, de modo a modificar a forma como o aluno recebe este ensino e principalmente, como ele aprende (EDUCAÇÃO BRAND CONTENT, 2020).

A principal mudança, que diferencia as metodologias ativas, é a mudança na posição do indivíduo que aprende, que deixa de assumir uma posição passiva no processo de aprendizagem e começa a participar ativamente da aula, sendo esse o elemento central proposto pelas metodologias ativas. Há uma transformação que coloca o aluno em uma posição de maior protagonismo, de modo a fazer com que o mesmo não apenas receba o conhecimento passado pelo professor, mas que, inversamente à lógica de ensino tradicional o aluno passe a participar ativamente da construção de conhecimento, a partir da maior posição de atuação que o aluno passa a ter frente ao conhecimento (EDUCAÇÃO BRAND CONTENT, 2020).

Além disso, o processo de aprendizagem através de Metodologias Ativas, também tem como elemento central, a construção de conhecimento de forma coletiva. Na medida em que o aluno também pode construir seu próprio aprendizado através da resolução de problemas reais, atividades em equipe, assim como orientações do professor, sendo todas técnicas utilizadas na metodologia ativa, de modo que, assim como outras metodologias, as metodologias ativas englobam um conjunto de técnicas (EDUCAÇÃO BRAND CONTENT, 2020).

Às Metodologias Ativas tem como importantes características: (1) A participação ativa dos discentes no contexto de seus processos de aprendizagem, (2) Uma percepção do papel do docente como agente facilitador efetivo e também como mediador do conhecimento, (3) Explorar um conteúdo em termos de linguagem que é mais próximo/ acessível aos discentes, dentre outros elementos fundamentais (ANTUNES, 2018).

O modelo baseado/fundamentado nas Metodologias Ativas é considerado mais

eficaz e potente no que tange a atender a estes mesmos desafios, destacando-se entre os métodos específicos de ensino, Aprendizado Baseado em Problemas (ABP) mostrou melhores resultados (JUNIOR, p.51, 2020).

Na formação profissional de futuros médicos e profissionais de saúde em tempos de globalização das técnicas da informação e da pandemia o ensino híbrido e as metodologias ativas parece ser uma possibilidade de continuação da formação dos profissionais médicos.

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ainda são muitos os desafios enfrentados na formação médica em tempos de pandemia, entretanto, conforme exposto ao longo do artigo, múltiplos foram os mecanismos utilizados para promover um Ensino a Distância (EaD) que viesse a permitir uma continuidade das atividades curriculares, desde os primeiros períodos aos últimos da formação médica.

Nesse sentido, podemos a partir do exposto, utilizar tais instrumentos e mecanismos, desde a utilização de Tecnologias de Informação e Comunicação (TIC's) como às plataformas online (Google meet, Hangouts por exemplo) até mesmo, pensando em um cenário prospectivo, a adoção do Ensino Híbrido como meio que possa permitir no futuro, uma forma segura de transição do ensino online para o ensino presencial, ainda fundamental e até mesmo necessário e indispensável na formação médica.

Entende-se que a pandemia na verdade trouxe a necessidade de mudanças e revisão de paradigmas de conhecimento que supere modelos tradicionais. Dentre as possibilidades de mudanças e estratégias na formação médica nesse cenário pandêmico, encontramos no ensino híbrido e nas metodologias ativas a oportunidade de uma prática interdisciplinar na formação continuada e permanente do profissional de saúde, como forma de compartilhar um conjunto de orientações básicas e a construção de conhecimentos que subsidiem ações educacionais na formação médica.

REFERÊNCIAS

ANTUNES, Juliana. A importância das metodologias ativas no processo de aprendizagem. 2018. Disponível em: <https://tecnologia.educacional.com.br/blog-inovacao-e-tendencias/metodologias-ativas/>. Acesso em: mai. 2021.

CETIC. **Painel TIC Covid-19: pesquisas sobre o uso da internet no brasil**

durante a pandemia do novo coronavirus. Pesquisas sobre o uso da internet no Brasil durante a pandemia do novo coronavirus. 2020. Disponível em: https://cetic.br/media/docs/publicacoes/2/20201104182616/painel_tic_covid19_3edicao_livro%20eletr%C3%B4nico.pdf. Acesso em: jun. 2020.

EDUCAÇÃO BRAND CONTENT (Educação). **Metodologias ativas de aprendizagem: saiba o que são e como incluí-las em sua escola**: Aplicar metodologias ativas na educação básica é uma forma de melhorar a gestão educacional e tornar os alunos protagonistas no aprendizado. [S. l.], 2020. Disponível em: <https://revistaeducacao.com.br/2020/08/04/metodologias-ativas-sponte/>. Acesso em: 15 maio 2021.

ELEVA (org.). **METODOLOGIAS ATIVAS: ENTENDA COMO ELAS AUXILIAM O APRENDIZADO**. 2020. Disponível em: <https://blog.elevaplataforma.com.br/metodologias-ativas/>. Acesso em: 15 mai, 2021.

GIL, Antônio Carlos. **Métodos e técnicas de pesquisa social**. 6. ed. Editora Atlas SA, 2008.

JUNIOR, Raimundo Rodrigues de França. **Metodologias Ativas em um currículo de formação médica: otimismo, transcendentalismo, biopolítica e autogoverno**. Salvador, 2020. Disponível em: https://repositorio.ufba.br/ri/bitstream/ri/32402/1/Tese%20de%20Doutorado_OK_P%20XEROX.pdf. Acesso em: maio 2021.

KLASEN, Jennifer M. et al. "The storm has arrived": the impact of SARS-CoV-2 on medical students. **Perspectives on medical education**, v. 9, p. 181-185, 2020. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40037-020-00592-2>. Acesso em: jun. 2021.

LALL, Shatakshi; SINGH, Nardev. CoVid-19: Unmasking the new face of Education. **International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences**, v. 11, n. 1, p. 48-53, 2020.

MINAYO, Maria Cecília de Souza (org.). **Pesquisa Social. Teoria, método e criatividade**. 18 ed. Petrópolis: Vozes, 2001.

MOSZKOWICZ, David et al. Daily medical education for confined students during coronavirus disease 2019 pandemic: A simple videoconference solution. **Clinical Anatomy**, v. 33, n. 6, p. 927-928, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7262106/>. Acesso em: Jun. 2021.

OLIVEIRA, Sandro Schreiber de; POSTAL, Eduardo Arquimino; AFONSO, Denise Herdy. **As Escolas Médicas e os desafios da formação médica diante da epidemia brasileira da COVID-19: das (in) certezas acadêmicas ao compromisso social**. 2020. Disponível em: <https://apsemrevista.org/aps/article/view/69>. Acesso em: 29 jun. 2021.

SAHU, Pradeep. Closure of universities due to coronavirus disease 2019 (COVID-19): impact on education and mental health of students and academic staff. **Cureus**, v. 12, n. 4, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7198094/>. Acesso em: jun. 2021.

SANTOS, Bruna Mascarenhas et al. Educação médica durante a pandemia da Covid-19: uma revisão de escopo. **Revista Brasileira de Educação Médica**, v. 44, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/rjrbem/a/8bxyBynFtjnSg3nd4rxtmhF/?lang=pt>. Acesso em: jun. 2021.

VIEIRA, Márcia Freitas; SILVA, Carlos Manuel Seco. A Educação no contexto da pandemia de COVID-19: uma revisão sistemática de literatura. **Revista Brasileira de Informática na Educação**, v. 28, p. 1013-1031, 2020.

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

Data de aceite: 16/09/2021

Tauã Lima Verdan Rangel

Faculdade Metropolitana São Carlos
Bom Jesus do Itabapoana-RJ
<http://lattes.cnpq.br/8802878793841195>

Fernanda Santos Curcio

Faculdade Metropolitana São Carlos
Bom Jesus do Itabapoana-RJ
<http://lattes.cnpq.br/7285687693686261>

Hugo Montesano Veríssimo da Costa

Escola Estadual Alcinda Lopes Pereira Pinto
Bom Jesus do Itabapoana-RJ
<http://lattes.cnpq.br>

RESUMO: O escopo do presente é analisar a efetivação do direito à saúde em tempos de pandemia. Como é cediço, a pandemia provocada pela COVID-19 foi responsável por produzir, em escala global, a alteração dos mais diversos padrões, em razão da difusão, contaminação e taxa de mortalidade. No Brasil, tais efeitos não foram diferentes e questões sensíveis e próprias do contexto nacional tornaram-se ainda mais emergentes. Neste aspecto, pode-se afirmar que a pandemia foi responsável por trazer à mostra a fragilidade social vivenciada por parcela considerável da sociedade, cujos direitos mais essenciais foram diretamente afetados. Neste prisma, é importante pensar o direito à saúde que, em decorrência de sua natureza programática, expôs a situação frágil produzida pelo agravamento

do contexto de vulnerabilidade. Assim, obstáculos e empecilhos são verificados na promoção do direito à saúde, o que compromete, via de consequência, a manutenção de um piso mínimo vital para a concretização da dignidade da pessoa humana. Como conclusões parciais, pode-se sustentar que, devido ao contexto multifacetado e socialmente heterogêneo e desigual, a promoção do direito à saúde, sobretudo com o contexto da pandemia da COVID-19, ainda é um desafio que reclama a atuação do Estado como agente concretizador de políticas públicas fomentadoras dos direitos programáticos. Como metodologia estabelecida, foram empregados os métodos histórico e dedutivo. Como técnicas de pesquisa, foram utilizadas a revisão de literatura sob o formato sistemático e a pesquisa bibliográfica.

PALAVRAS-CHAVE: Direito à Saúde; COVID-19; Piso Mínimo Vital; Dignidade da Pessoa Humana.

ABSTRACT: The scope of this present is to analyze the realization of the right to health in times of pandemic. As is obvious, the pandemic caused by COVID-19 was responsible for producing, on a global scale, the alteration of the most diverse patterns, due to diffusion, contamination and mortality rate. In Brazil, such effects were no different and sensitive issues specific to the national context became even more emerging. In this respect, it can be said that the pandemic was responsible for bringing to light the social fragility experienced by a considerable portion of society, whose most essential rights were directly affected. In this perspective, it is important to think about the

right to health which, due to its programmatic nature, exposed the fragile situation produced by the worsening context of vulnerability. Thus, obstacles and obstacles are verified in the promotion of the right to health, which consequently compromises the maintenance of a vital minimum floor for the realization of human dignity. As partial conclusions, it can be argued that, due to the multifaceted and socially heterogeneous and unequal context, the promotion of the right to health, especially in the context of the COVID-19 pandemic, is still a challenge that demands the role of the State as an agent implementer of public policies that promote programmatic rights. As established methodology, the historical and deductive methods were used. As research techniques, literature review under systematic format and bibliographic research were used.

KEYWORDS: Right to Health; COVID-19; Vital Minimum Floor; Dignity of human person.

1 | CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Em linhas introdutórias, insta consignar que o processo de construção do debate da dignidade da pessoa humana e dos elementos a ela conexos é histórico e reflete a própria evolução social experimentada no Ocidente. Aliás, neste aspecto, pensar a dignidade da pessoa humana é, necessariamente, discutir a conformação do ser humano como fim em si mesmo e o reconhecer, por via de consequência, como dotado de uma série de complexidades e potencialidades. Neste aspecto, com a mudança de paradigmas jurídicos e humanísticos proporcionada com o pós-Segunda Guerra Mundial, o debate envolvendo a dignidade da pessoa humana se multiplicou na esfera internacional e interna dos Estados, passando, inclusive, a compor os ordenamentos jurídicos mais distintos.

Emergiu, portanto, uma nova perspectiva, segundo a qual o atributo da dignidade da pessoa humana é inerente a todo indivíduo, independentemente dos aspectos individualizadores. Logo, ultrapassa-se a ideia do ser humano como um meio para os demais e se reafirma a premissa que cada indivíduo, dado ao seu conjunto de peculiaridades é único. Ainda que essa concepção jusfilosófica prime pelo respeito ao ser humano, é importante assinalar que há implicações de ordem prática, sobretudo no que se refere à materialização de um piso mínimo vital sem o qual os indivíduos não conseguem lograr êxito, em sua plenitude, em relação ao desenvolvimento.

Assim, para assegurar sobredito mínimo existencial, faz-se imprescindível, em especial no que toca aos direitos de natureza programática, uma atuação positiva do Estado, a fim de implementar políticas públicas de promoção, disseminação e efetivação. Dentre tais direitos, pode-se mencionar o direito à saúde, o qual, na ordem jurídica da Constituição Federal de 1988, configura direito de índole social, ou seja, demanda uma atuação propositiva do Estado para alcançar a população de modo geral, com ênfase destacada para a parcela que se encontra em grau de vulnerabilidade e dependência do sistema único de saúde.

A partir deste cotejo, convém aprofundar que a pandemia da COVID-19, responsável por provocar, em escala global, um repensar dos modelos estatais estabelecidos, inflama o debate sobre promoção do piso mínimo vital e a da dignidade da pessoa humana. No contexto brasileiro, a situação emoldurada pela COVID-19 trouxe à tona o agravamento substancial da população em contexto de vulnerabilidade, o que, por mais uma vez, reacendeu a discussão envolvendo políticas públicas de promoção dos direitos sociais e o papel do Estado como seu agente garantidor.

À luz do exposto, o escopo do presente consiste em analisar a efetivação do direito à saúde em tempos de pandemia. Em termos metodológicos, a construção se balizou no diálogo travado entre os métodos científicos historiográfico e dedutivo. No que compete ao primeiro, promoveu-se uma abordagem evolutiva da concepção jusfilosófica sobre dignidade da pessoa humana. No que se refere ao método dedutivo, a sua incidência se deu em razão do recorte temático proposto. Ainda no que se refere à classificação da pesquisa, afigura-se como pesquisa dotada de natureza quali-quantitativa e de cunho exploratório.

No que se refere às técnicas de pesquisa, em razão da natureza quali-quantitativa, empregou-se a revisão de literatura de cunho sistemático. De maneira secundária, utilizou-se da pesquisa bibliográfica e da análise de dados secundários apresentados por instituições governamentais. No que se refere ao processo de seleção, as plataformas pesquisadas foram o Google Acadêmico, o Scielo e o Scopus, sendo empregado como descritores de busca palavras-chave relacionadas ao tema e o critério de seleção a pertinência e correlação com o tema.

2 | AS CONTRIBUIÇÕES DE TÊMIS: PENSAR A CONCEPÇÃO DE PISO MÍNIMO VITAL À LUZ DA DIGNIDADE DA PESSOA HUMANA E A CONCEPÇÃO JUSFILOSÓFICA DO SER HUMANO COMO FIM EM SI MESMO

Ao analisar a temática da dignidade da pessoa humana em meio ao contexto atual, deve-se primeiro retornar às origens, demonstrando a introdução dessa garantia fundamental. Retorna-se, portanto, às primeiras reflexões teológicas e filosóficas clássicas, uma vez que suas raízes estão vinculadas a esse meio. Kant (1986 *apud* MARREIRO, 2013), ainda, que valorações somente devem ser atribuídas a objetos utilizados como meio e não a um ser humano, desse modo, a pessoa humana teria ratificado o seu fim em si, pois não poderia ser avaliado (RENNER, 2016, p.2). Ainda, confirma Kant que a dignidade seria característica do espírito e por isso não poderia ser colocada em colisão com a valoração, pois acarretaria no fim de sua pureza (CORDEIRO, 2012, p.2-4). Destarte, a dignidade humana a ser colocada em conflito causaria a perda de seu *status* de sujeito e se tornaria objeto (CORDEIRO, 2012, p.2-4).

Ademais, com a progressão temporal, houve a instauração do governo extremista na Alemanha, o que gerou a criação do partido nazista e por sua vez à Segunda Guerra Mundial (CHEMIN, 2009, p. 1-4). As ideias nazistas partiam das questões ligadas a aversão das populações minoritárias, como negros, homossexuais e judeus, *exempli gratia* (CHEMIN, 2009, p. 1-4). Percebe-se então a atitude que vai de encontro ao princípio da dignidade humana que estava reverberando no mundo jurídico-filosófico.

Mediante a contextualização supracitada e o advento na Segunda Guerra Mundial, Bobbio (2004) afirma que, pela graça do movimento nazista e a evolução do pensamento outrora visto, foram grandes determinantes para a elaboração de um meio que evitasse através da positivação de fontes as quais teriam o intuito de inibir, ações nocivas aos direitos indisponíveis intrínsecos ao ser humano (BOBBIO, 2004, p. 49 *apud* RENNERT, 2016, p.4). Dessa forma, originando-se então a Organização das Nações Unidas -ONU- que em meio a um cenário desumano, prometia gerir a partir de seu nascimento a paz mundial (BOBBIO, 2004, p. 49 *apud* RENNERT, 2016, p.4).

Ao se utilizar da positivação de leis que garantem a dignidade da pessoa humana, a ONU publicou a Declaração Universal dos Direitos dos Homens, buscando o fim de similares ao anterior (AZEVEDO JUNIOR, 2015 p. 1-3). Desse modo, ratifica ONU: “Artigo I: Todos os seres humanos nascem livres e iguais em dignidade e direitos. São dotados de razão e consciência e devem agir em relação uns aos outros com espírito de fraternidade” (ONU, 1948, p.1)

Com o fim da guerra, a Alemanha começou a enfrentar uma grande batalha contra a fome e a pobreza de seus cidadãos que tiveram suas casas destruídas. Mediante a isso, e o apelo popular, os representantes dessa nação utilizaram do poder legislativo para elaboração de uma nova constituição que garantisse um direito incomum, o direito a dignidade humana. Influenciada principalmente pela Declaração Universal dos Direitos Humanos da ONU, causando assim a criação da Lei Fundamental alemã em 1949. Já em seu artigo 1º, demonstrava a influência de sua Carta Magna pós-guerra:

Artigo 1

[Dignidade da pessoa humana – Direitos humanos – Vinculação jurídica dos direitos fundamentais]

(1) A dignidade da pessoa humana é intangível. Respeitá-la e protegê-la é obrigação de todo o poder público.

(2) O povo alemão reconhece, por isto, os direitos invioláveis e inalienáveis da pessoa humana como fundamento de toda comunidade humana, da paz e da justiça no mundo.

(3) Os direitos fundamentais, discriminados a seguir, constituem direitos diretamente aplicáveis e vinculam os poderes legislativo, executivo e judiciário. (ALEMANHA, 1949)

Neste sentido, posicionou-se Mendes:

De amplo conhecimento, a Lei Fundamental alemã, de 1949, marcou a transição da dignidade humana como valor filosófico-teológico para textos juridicamente vinculativos¹. O conceito de dignidade da pessoa humana atravessou dois mil e quinhentos anos de história da filosofia, ganhou variadas configurações nas mais diversas tradições filosóficas² e acabou por ser transformado em preceito constitucional supremo em resposta aos horrores e séries de violações ocorridas na Segunda Guerra Mundial. (MENDES, 2013, p.3)

Destarte a evolução da concepção de dignidade da pessoa humana trouxe ao mundo garantias e direitos que, *a priori*, não eram visíveis, muito menos tangíveis à população. O Brasil, em meio a contextualização de evolução da dignidade da pessoa humana e um momento pós-governo autoritário computou a criação da constituição de 1998, habituada como constituição cidadã (RENNER, 2016, p. 2-4). A influência é ratificada ao analisar que, a Constituição Federal que traz menções a esse importantíssimo princípio (MENDES, 2013, p.3).

Ainda, em seu artigo 1º, inciso III, a Constituição Federal de 1988 atesta a importância do princípio da dignidade: “Art. 1º A República Federativa do Brasil, formada pela união indissolúvel dos Estados e Municípios e do Distrito Federal, constitui-se em Estado Democrático de Direito e tem como fundamentos: [...] III - a dignidade da pessoa humana” (BRASIL, 1988, p.1-2)

Do ordenamento legislativo brasileiro, não há apenas presente na Constituição Federal exemplos da positivação do princípio da dignidade da pessoa humana, mas também nas Constituições Estaduais (MENDES, 2013, p.3). Por sua vez, a influência materna advinda da Constituição Federal acarretou a sincronia do direito a dignidade às constituições estaduais (MENDES, 2013, p.3).

Mediante o compêndio supracitado, é criado um novo conceito, indissolúvel, para análise da dignidade da pessoa humana, gerando uma indagação interrogativa para a existência da dignidade: “Qual o mínimo existencial para que a pessoa tenha sua dignidade corroborada?” (OLIVEIRA, 2016, p. 7-8). Consoante a isso, analisa-se o princípio do mínimo existencial e, por via de consequência, qual sua relação com as minorias (LEITE, 2017, p.1-2). O mínimo existencial trata-se de um conceito vinculado à dignidade da pessoa humana, uma vez que é caracterizado pela questão inata de que, para que uma vida seja digna, é necessário que tenha, no mínimo, objetos que auxiliem para existência digna das figuras que utilizam dela (SARLET, 2013, p.1-3).

Destaca-se, ainda, que o mínimo existencial não encontrava seu fim na mera sobrevivência do indivíduo. Ao contrário, o mínimo se estende a uma função instrumental a qual tem “apenas” o papel de garantidor das condições mínimas para uma vida digna, que seja participativa e livre mediante a atuação do Estado para sua corroboração. (OLIVEIRA,

2016, p. 7-8). Sobre a matéria, é oportuno destacar o pensamento de Torres:

A dignidade humana e as condições materiais da existência não podem retroceder a quem de um mínimo, do qual nem os prisioneiros, os doentes mentais e os indigentes podem ser privados. O fundamento do direito ao mínimo existencial, por conseguinte, reside nas condições para o exercício da liberdade ou até na liberdade para ao fito de diferenciá-las da liberdade que é mera ausência de constrictão (TORRES, 2009 *apud* OLIVEIRA, 2016, p. 9)

E, ainda, como afirma Portella (2007), é presente na Declaração Universal dos Direitos do Homem de 1948, quando é afirmado que: “Toda pessoa tem direito a um nível de vida suficiente para assegurar a sua saúde, o seu bem-estar e o de sua família, especialmente para a alimentação, o vestuário, a moradia, a assistência médica e para os serviços sociais necessários” (ONU, 1948, p.1 *apud* PORTELLA, 2007, p.1). Ademais, no Brasil, houve plena adequação ao conceito de mínimo existencial uma vez que na Lei Federal de Assistência Social, 8.742, de 07 de dezembro de 1993, há menção a função desse direito (PORTELLA, 2007, p.3).

Lei Orgânica da Assistência Social

Capítulo I Das Definições e dos Objetivos:

Art. 1º A assistência social, direito do cidadão e dever do Estado, é Política de Seguridade Social não contributiva, que provê os mínimos sociais, realizada através de um conjunto integrado de ações de iniciativa pública e da sociedade, para garantir o atendimento às necessidades básicas (BRASIL, 1993, p.1)

E, presente na Constituição Federal, no artigo 3º, inciso III, uma vez que é expresso o anseio pela erradicação da pobreza e marginalização (PORTELLA, 2007, p.1). Destarte, para plena efetivação da dignidade da pessoa humana é necessário antes consentir e traduzir para a atualidade a questão do mínimo existencial, colocando em pauta o mínimo necessário para existência digna e, assim, tornar um princípio relativamente positivado em uma obrigação do Estado para com as minorias e o cidadão evitando assim as presentes violações (OLIVEIRA, 2016, p. 11-13).

3 | AS CONTRIBUIÇÕES DE HIGIEIA: PENSAR A PANDEMIA DA COVID-19 NO CONTEXTO NACIONAL

No final do ano de 2019 e no início de 2020, surgiram relatos de um vírus que estaria causando doenças respiratórias graves, em pessoas na cidade de Wuhan, China. De início, achava-se que não era motivo de muita preocupação. A comunidade científica pensava que o vírus não se espalhava pelo ar, e que teria sido contraído por algum tipo de alimento (GALLAGHER, 2020).

Posteriormente, foi confirmado pelo governo chinês, em parceria com a OMS

(Organização Mundial de Saúde), que se tratava de um vírus da família Coronaviridae (GRUBER, 2020). O vírus era o Sars-CoV-2, que recebeu o nome de COVID-19 (BBC, 2020), e, infelizmente a comunidade científica concluiu que ele era transmitido pela respiração, o que culminou na difusão dos índices de propagação do vírus. Novos casos eram reportados em outros países além da China, como Estados Unidos, Japão, Coreia do Sul, Taiwan, Tailândia e Macau. Os sintomas conhecidos eram: febre, tosse e falta de ar. Se caso a pessoa chegasse a um caso grave, poderia ter uma pneumonia ou insuficiência renal (UOL, 2020).

Conforme o vírus foi se espalhando, chegou à Europa (pela França), nos Estados Unidos, e, posteriormente, no Brasil, sendo o primeiro caso registrado, de acordo com as fontes oficiais, no dia 26 de fevereiro de 2020. Vale ressaltar que o Brasil já havia entrado em estado de emergência sanitária nacional desde o dia 4 de fevereiro. No dia 11 de março de 2020, a Organização Mundial de Saúde declara que a situação é de pandemia, visto que o número de países afetados tinha triplicado em apenas duas semanas, e de 118 mil casos confirmados, já havia 4.291 mortes. Neste contexto, “sobravam”, oitenta e um países que não apresentavam nenhum caso; dos países, contudo, que apresentavam os índices de contaminação, a China e a Itália continham, naquele período, os resultados mais severos e foram os mais afetados (MOREIRA; PINHEIRO, 2020).

A Itália, em março, já havia se tornado o epicentro da pandemia na Europa (tendo mais mortes que a China) (CNN, 2020), por conta das decisões de seu primeiro-ministro, Giuseppe Conte, e por causa do comportamento da população. Conte havia contestado a quarentena de duas semanas que havia fechado escolas, restaurantes, cinemas, teatros, parques e outros meios de entretenimento, alegando que isso tudo afetaria à economia. Ademais, alguns restaurantes não ficaram mais de dois dias fechados. Nessa época, o país contava com 650 pessoas infectadas e 17 mortes, no final do mês de fevereiro.

O resultado dessas atitudes não foi bom para o país, que, cerca de um mês depois, teve de fechar todas as suas portas de forma obrigatória, pois o número de mortes já chegava a 7.500 (O GLOBO, 2020). Infelizmente, a nação, no período de epicentro da contaminação, apresentou um índice alto de mortes por conta de sua população idosa. Durante esse tempo, uma imagem de vários caminhões do exército levando corpos de mortos se espalhou na internet e serviu como alerta para a humanidade sobre a gravidade do vírus (A GAZETA, 2020).

Segundo o Ministério da Saúde (s.d., s.p.), a COVID-19 é uma patologia decorrente do coronavírus, causada pelo vírus SARS-CoV-2. Nessa vereda, a pessoa contaminada pode ostentar um quadro clínico de infecções assintomáticas, mas há possibilidade de apresentar quadros respiratórios graves. Nessa vereda, a Organização Mundial de Saúde (OMS) assevera que cerca de 80% dos pacientes infectados por COVID-19 são assintomáticos, enquanto aproximadamente 20% apresentam sintomas acentuados, sendo

necessários os cuidados hospitalares em razão da dificuldade respiratória. Inseridos nesse quantitativo de 20% há 5%, mais ou menos, de casos que necessitarão de oxigenoterapia, ou seja, tratamento de insuficiência respiratória através da ventilação mecânica (MINISTÉRIO DA SAÚDE, s.d., s.p.).

Apesar de a projeção apresentar um pequeno índice de pessoas que necessitarão do suporte hospitalar e auxílio de ventilação mecânica, o vírus em comento causa preocupação diante da alta capacidade de contaminação. Evidencia-se que a proporção básica de contaminação é de um para 2,5 pessoas, de acordo com estudos feitos em Wuhan (HE *et al*, 2020). Aliás, a cidade supramencionada foi determinada como o berço da pandemia, uma vez que o vírus era desconhecido antes de iniciar uma epidemia em Wuhan, na China, no final do ano de 2019, conforme elucida a *Agence France-Presse* (AFP, 2020, s.p.).

Vale ressaltar que a origem precisa da doença ainda é alvo de discussões, mas as teorias apontam para o mercado de Wuhan, onde eram comercializados animais vivos, os quais eram portadores e transmissores do vírus em comento. Trata-se de um vírus que sofreu mutação e, perante análises genéticas de amostras, revela-se uma fonte comum na China (AFP, 2020, s.p.).

Nesta senda, o coronavírus pode ser delimitado como um conjunto de vírus que propiciam a infecção respiratória. O mais recente agente do coronavírus foi descoberto no final do ano de 2019, na China, que deu origem ao COVID-19. É mister esclarecer que existem outras formas do vírus e o primeiro isolado em humanos foi em 1937 e em 1965 ganhou a nomenclatura em vigor, qual seja, coronavírus devido seu formato remeter a coroa. Assim, os vírus mais comuns do conjunto *sub examinem* são o alpha coronavírus 229E e NL63 e beta coronavírus OC43, HKU1, os quais acometem um alto índice de pessoas, principalmente, crianças pequenas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, s.d., s.p.).

O coronavírus, por seu turno, possui sete agentes infecciosos (subtipos) que exteriorizam como um resfriado comum e três desses podem evoluir para infecções respiratórias muito mais graves nos humanos, expondo-os ao risco de morte, como uma “pneumonia fatal” (TESINI, 2020, s.p.), quais sejam

Sars-CoV-2 é o novo coronavírus identificado como agente etiológico da doença pelo coronavírus 2019 (covid-19) que começou em Wuhan, na China, no final de 2019 e se espalhou por todo o mundo.

Mers-CoV foi identificado em 2012 como agente etiológico da síndrome respiratória do Oriente Médio (mers).

Sars-CoV foi identificado em 2002 como agente etiológico de uma epidemia de síndrome respiratória aguda grave (sars).

Os coronavírus que causam infecção respiratória grave são zoonoses. O SARS-CoV2 possui uma transmissão significativa de pessoa para pessoa (TESINI, 2020, s.p.)

Com isso, faz-se necessário trazer o conceito da CoVid-19 sob a perspectiva de Brenda L. Tesini como “uma doença respiratória aguda, algumas vezes grave, causada pelo novo coronavírus sars-CoV-2” (TESINI, 2020, s.p.). É oportuno consignar, em termos gerais, que “os coronavírus são vírus de RNA com envelope que causam doença respiratória de gravidade variável, do resfriado comum à pneumonia fatal” (TESINI, 2020, s.p.).

Como cediço, a COVID-19 é marcada por um alto índice de transmissibilidade, não obstante, as pessoas assintomáticas ou no período pré-sintomático (período de incubação) são passíveis de contaminar outras pessoas. Diante disso, o SARS-CoV-2 é transmitido, principalmente, através de gotículas respiratórias emitidas de pessoas contaminadas através de espirros ou tosses, tendo o potencial de atingir outro indivíduo numa distância de até dois metros (GANDHI; LYNCH; RIO, 2020, p. 1).

Nessa toada, é possível que o vírus permaneça ativo via aerossol por mais de três horas, sobretudo, apresenta uma grande resistência quando presentes em superfícies de papelão, plástico e aço inoxidável, onde sua durabilidade se estende por dias, o que influencia potencialmente na transmissão do vírus. Vale destacar que o RNA do SARS-CoV-2 foi constatado nas fezes e no sangue, embora ainda não tenha sido documentado casos de infecção fecal-oral (GANDHI; LYNCH; RIO, 2020, p. 1-2).

No que tange ao período de incubação, compreende-se entre 2 a 14 dias, desde a exposição ao vírus. A partir desse lapso temporal, a pessoa poderá apresentar sintomas como tosse, febre, falta de ar, dificuldade respiratória, calafrios, dor muscular, cefaleia, dor de garganta e perda de olfato ou paladar. Noutro giro, existem os indivíduos que sequer apresentam sintomas, porém são potenciais na disseminação da COVID-19 (TESINI, 2020, s.p.).

Quanto à análise da fatalidade da doença em tela, deve-se levar em consideração diversos fatores como idade elevada, comorbidades (hipertensão e diabetes), patologias cardíacas ou pulmonares e obesidade, sendo esse rol elencado como “grupo de risco” (GANDHI; LYNCH; RIO, 2020, s.p.). Sobreleva notar que a COVID-19 é uma doença de natureza respiratória e em razão da alta capacidade de transmissibilidade, um alto índice de pessoas é contaminado (MARINS, 2020, s.p.).

Não obstante, há pessoas assintomáticas ao vírus, mas que também disseminam a doença em comento. Considerando todos os fatores apresentados, conseqüentemente, o baixo índice de pessoas graves, que gira em torno de 5%, revela grandes números de casos graves. Nesse contexto, o quantitativo de pessoas com CoVid-19 na modalidade grave é incompatível com a disponibilidade de leitos e respiradores, no Sistema Único de Saúde, imprescindíveis ao tratamento da doença em tela (MARINS, 2020, s.p.).

Nesse sentido, Carolina Marins elucida que “[o vírus] tem uma proporção [...] elevada de pessoas infectadas assintomáticas, na hora que você percebe você já pode ter

um número muito grande de fontes de infecção e um crescimento exponencial nos casos” (MARINS, 2020, s.p.). Desta feita, a Organização Mundial da Saúde (OMS) instaurou um protocolo de recomendações que, entre outras, destaca-se o isolamento social a fim de evitar a disseminação do vírus (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 2020, s.p.).

Em âmbito nacional, as medidas de enfrentamento a Covid-19 vieram expressas no art. 3º da Lei 13.979, de 6 de fevereiro de 2020, estabelecendo o isolamento social, quarentena, entre outras providências para evitar a disseminação da doença supramencionada (BRASIL, 2020). Nesse talvegue, o Governo Federal, Estados e Municípios têm adotado uma série de medidas restritivas para dirimir a aglomeração e circulação de pessoas (MOURA, 2020, s.p.).

Consequentemente, a partir da recomendação da OMS reafirmada pela Lei 13.979/2020, as escolas tiveram seu funcionamento paralisado, o comércio não essencial interrompeu sua atividade, entre outras medidas. Os reflexos dessas providências tomadas impactaram diversos seguimentos, dentre eles, a economia e as relações trabalhistas. Haja vista que, com o isolamento social, muitas empresas precisaram suspender as atividades e, via reflexa, cessar os contratos de trabalho em decorrência da pandemia instaurada em âmbito nacional (TAVARES JÚNIOR, 2020, s.p.).

Destarte, a OMS considera, agora, três as hipóteses prováveis para o surgimento da pandemia: o morcego, um hospedeiro natural do vírus, poderia ter transmitido diretamente para um ser humano, fenômeno conhecido como “transbordamento”; um animal poderia ter sido infectado por um morcego, se tornado um intermediário, e depois transmitindo ao ser humano; alimentos congelados poderiam estar contaminados (HOWARD, 2021). Assim sendo, a hipótese de que o vírus veio de um mercado de Wuhan, está praticamente descartada, visto que, agora se sabe que ele não circulou apenas nessa localidade, mas também em outras (PODER 360, 2021).

4 | UM DIÁLOGO ENTRE TÊMIS E HIGÉIA: EMPECILHOS E OBSTÁCULOS NO CAMPO DA EFETIVAÇÃO DO DIREITO À SAÚDE EM TEMPOS DE PANDEMIA DA COVID-19

Os direitos fundamentais são direitos básicos e intrínsecos de todos os cidadãos. Por isso, a positivação e o desenvolvimento na ordem jurídica brasileira são de suma relevância. Assim sendo, os direitos fundamentais nasceram da necessidade de controle e limitação dos abusos de poder do próprio Estado e da efetivação dos princípios da legalidade e igualdade. Refere-se, a um direito de proteção que objetiva garantir os direitos dos cidadãos. (AZEVEDO, 2014, s.p.).

Esses direitos fundamentais podem ser classificados em três gerações: a primeira

ligada a direitos de caráter negativo, relacionados a uma abstenção estatal, como: o direito à propriedade, à vida e à igualdade legal; A terceira refere-se a direitos associados ao resguardo de grupos coletivos, conhecidos por difusos ou coletivos, como: o direito ao meio ambiente e qualidade de vida, à paz e à comunicação. (GADIA; OLIVEIRA JÚNIOR; BORGES, 2012. p.1).

O direito à saúde é concebido entre aqueles chamados de segunda geração, tendo como intuito assegurar a dignidade da pessoa humana por intermédio de prestações positivas de exigência indispensável ao Estado na busca da conquista de justiça social. Trata-se, portanto, de prestações sociais de natureza imprescindível, encontrando-se a saúde pautada entre os direitos a serem alcançados. (GADIA; OLIVEIRA JÚNIOR; BORGES, 2012. p.01). Assim:

Alinhada ao constitucionalismo social que marcou o século XX, por se contrapor ao paradigma liberal; inspirada pela Declaração Universal dos Direitos Humanos de 1948 e balizada em documentos internacionais assinados pelo Brasil, como o Pacto Internacional sobre Direitos Econômicos, Sociais e Culturais de 1966, a Constituição Cidadã de 1988 elevou o direito à saúde à condição de fundamental, na atual ordem jurídica nacional. (CHAGAS; SANTOS, 2020, p. 08).

De acordo com Baptista, Lima e Machado (2009, s.p), “a Constituição Federal de 1988 inaugurou um novo momento político-institucional no Brasil, ao reafirmar o Estado Democrático e definir uma política de proteção social abrangente”. Para Sarlet (1998, p.61), a Constituição Cidadã é tida como o símbolo do enfoque dos direitos humanos, sendo componente essencial da consolidação e construção de um Estado democrático de direito no Brasil.

A saúde e o seu acesso são direitos fundamentais dispostos na Carta Magna, principalmente no artigo 6º e 196, como também na lei nacional 8.080 de 1990, prevendo “(...) as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências”. (BRASIL, 1990). Outrossim, na Constituição de 1988 foi estabelecida a importância do direito à saúde e essa compreensão foi desenvolvida pela jurisprudência e doutrina, com a ideia de que “a saúde é um direito fundamental do ser humano devendo o Estado prover as condições indispensáveis ao seu pleno exercício”. (SILVA, 2018, p. 767 *apud* CHAGAS; SANTOS, 2020, p. 09).

Conforme o exposto por Gadia, Oliveira Júnior e Borges (2012. p.1) a concretização do Direito à Saúde depende, sobretudo, da atuação do Estado, visto que sua proteção, promoção e recuperação estão associadas a uma atitude a ser considerada pelos órgãos estatais. Para tanto, estão compreendidas a competência legislativa, como a criação de leis que objetivem garantir ou proteger o acesso às prestações sanitárias; do meio executivo, como a efetivação de políticas públicas relativas à distribuição de medicamentos; ou de

competência judiciária, como a prestação jurisdicional em retorno a dúvida do indivíduo que se sinta prejudicado em seu ingresso ao direito à saúde. (GADIA; OLIVEIRA JÚNIOR; BORGES, 2012. p.1).

O artigo 200 da Constituição Federal de 1988 estabelece a criação do SUS (Sistema Único de Saúde) um marco de inserção social na ordem jurídica brasileira, expandindo o acesso à saúde para toda pessoa que dele precisasse. Assim, percebe-se que o acesso à saúde, determina ao Estado a implementação de políticas econômicas e sociais que pretendam diminuir o risco dos agravos e o acesso coletivo à promoção, recuperação e proteção da saúde. (GADIA; OLIVEIRA JÚNIOR; BORGES, 2012. p.1). Assim, ainda de acordo com Gadia, Oliveira Júnior e Borges (2012. p.1) são propósitos a serem pretendidos pelo SUS: o acesso igualitário universal às ações e serviços, a redução de riscos de doenças e de outros agravos à saúde, recuperação e proteção. Além disso, a Lei nº 8.080/90 esmiuçou ainda mais as finalidades buscadas pelo SUS.

No entanto, o investimento em saúde, em momento nenhum foi tido como satisfatório ou atendeu consideravelmente às perspectivas de servidores, gestores ou mesmo da população; consequência disso é uma gradativa fragilização do SUS, que ainda hoje oferta um serviço muito aquém de seu propósito inicial, e deixa desamparados os mais vulneráveis, em muitos casos, nem mesmo são acolhidos por qualquer programa social. (MAIA, 2020, p. 296).

O sistema de saúde no Brasil, sempre sofreu e ainda sofre com o descaso por parte do poder público, ausência infraestrutura e investimentos para os trabalhadores da saúde. Não é somente com a covid-19 que a carência da saúde se faz evidenciada, todos dias nota-se o caos que os brasileiros experimentam nos hospitais brasileiros. Assim, com o advento da covid-19 era capaz de prever o cenário para saúde, que seria um declínio geral. (SALES, 2020, s.p).

A COVID-19 fez-se um grande problema para a saúde pública brasileira, com o crescimento do número de mortos infectados e mortos. Diversas ações emergenciais foram empregadas, a mídia centralizou suas forças em dar pareceres sobre a COVID-19, sinalizando uma descrença preliminar do Executivo em relação aos efeitos da pandemia para a saúde do povo e um fluxo ativo no Legislativo com objetivo de atender aos desejos de toda uma comunidade espantada. (MAIA, 2020, p.301).

A saúde pública afetou diversos campos dentro do Estado, a ANS divulgou a resolução normativa nº 453, impondo ao plano de saúde a garantir o exame para teste de COVID-19, assim como o tratamento de provável caso de COVID-19. A resolução não somente foi uma opção para aliviar o sistema público de saúde, como também um meio de prevenir a judicialização de processos para acesso ao exame e tratamento de COVID-19. (SALES, 2020, s.p).

Além disso, a Lei n. 13.979/2020, que dispõe a respeito de diversas providências para impedir a propagação da doença e a contaminação, como: a quarentena, o isolamento, testes laboratoriais, a realização compulsória de exames, tratamentos médicos específicos e vacinação. Os entes públicos que não as empregam estão suscetíveis à responsabilidade. (ROMANO, s.d, s.p). Vários países atravessam um cenário similar ao do Brasil na investida de controlar a doença, no entanto, por aqui, o estado está fora de controle (MAIA, 2020, p.305)..

Portanto, existe uma evidente desqualificação do SUS no combate à essa crise sanitária mundial, que somada ao relaxamento das medidas de distanciamento e as atitudes inconsequentes do Presidente da República, que persiste em subjugar pandemia, dispensando ministros da saúde, e persistindo em sugerir remédios que não têm confirmação científica; esse quadro caótico, revela a desorientação e despreparo do poder Executivo diante do impasse e sua reflexão no número de casos.(MAIA, 2020, p.305).

5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

A saúde e o seu acesso são direitos fundamentais previstos na Constituição Federal, assim, o emprego dos serviços de saúde pelos cidadãos como consolidação de uma política pública justa e inclusiva necessita principalmente do acesso como uma condição fundamental. Além disso, a busca pelo serviço é direcionada por meio das ofertas dos sistemas de saúde, por prioridade da gravidade da demanda, por direcionamento pelo profissional médico, e também de acordo com as necessidades individuais de cada um.

A universalidade de acesso a todos aos serviços de saúde é ainda um enorme desafio para o estabelecimento da plena garantia constitucional. O atendimento resolutivo dos carentes ao acesso à saúde pode ser resolvido nos postos de saúde, por meio dos agentes comunitários, destacando as ações preventivas e o aprimoramento dos planos do programa de saúde da família, de acordo com que seja viável deliberar sobre circunstâncias mais básica, colaborando para o encaminhamento para as solicitações prioritárias e específicas, como as de emergência e urgência.

O Estado, em seu dever e protagonismo de tomada de decisões, transporta junto a si, a incumbência de resolver empecilho nos quais possam vir a gerar outros futuramente, nos quais necessitam de que sejam resolvidos de maneira imediata. Havendo incertezas ou até mesmo atrasos nas tomadas de decisões e medidas a serem seguidas, coloca-se em risco a efetividade de tais medidas necessárias, além das ações que possam vir a violar a ordem jurídico-constitucional. A destinação dos recursos estatais deve adotar como sustentação os objetivos apresentados e proferidos na Constituição Federal, com intuito de garantir proteger a sociedade as ameaças a saúde.

Sabe-se que o princípio da dignidade da pessoa humana é considerado a maior

proveniência dos direitos fundamentais, sendo imprescindível que o Estado atue conforme esse objetivo. Assim, o Estado deve adotar condutas que atuem em contrapartida com a ocorrência sanitária que ocorre atualmente, compreendendo medidas e condutas temporárias e excepcionais, que estão consagradas no ordenamento jurídico, com intuito de garantir o direito a saúde de milhões de pessoas, além de conter a disseminação, o contágio e a transmissão do vírus. Conclui-se que, nesse sentido, no contexto de uma pandemia mundial, é de suma importância a atuação do Estado, no qual o mesmo deverá criar normas para que seja assegurado os princípios inerentes a preservação e proteção da saúde e da vida, sendo impreterível que o Estado e sua economia se adaptem as emergências da saúde.

REFERÊNCIA

A GAZETA (Brasil). Caminhões com corpos são retrato da tragédia do coronavírus. *In: A Gazeta*, [S. l.], 19 mar. 2020. Disponível em: <<https://www.agazeta.com.br>>. Acesso em: 26 mar. 2021

AGENCE FRANCE-PRESSE (AFP). **Origem do coronavírus?** Pequim se recusa a assumir responsabilidade. Disponível em <<https://noticias.uol.com.br>>. Acesso em 13 jul. 2021.

ALEMANHA. **Lei Fundamental da República Federal da Alemanha**: promulgada em 23 de maio de 1949. Disponível em: <<https://www.btg-bestellservice.de/pdf/80208000.pdf>>. Acesso em: 19 jul. 2021

AZEVEDO, Fabiana Neiva Nunes. Os direitos fundamentais no ordenamento jurídico brasileiro. *In: Conteúdo Jurídico*, Brasília, 12 jul. 2021. Disponível em: <<https://conteudojuridico.com.br>>. Acesso em: 12 jul. 2021.

AZEVEDO JUNIOR, Jamil Gomes de. O Princípio da dignidade humana e o escorço histórico do assédio moral. *In: Jusbrasil*, [s. l.], p. 1-6, 8 jun. 2015. Disponível em: <<https://jamiljr.jusbrasil.com.br>>. Acesso em: 26 jul. 2021.

BBC NEWS (Brasil). Por que o coronavírus agora se chama covid-19 e como esses nomes são criados? *In: BBC News*, [S.l.], 11 fev. 2020. Disponível em: <<https://www.bbc.com>>. Acesso em: 26 mar. 2021.

BRASIL. **Constituição da República Federativa do Brasil**: promulgada em 5 de outubro de 1988. 4. ed. São Paulo: Saraiva, 1990.

BRASIL. **Lei nº 8.742, de 7 de dezembro de 1993**. Dispõe sobre a organização da Assistência Social e dá outras providências. Disponível em: <<http://www.planalto.gov.br>>. Acesso em 30 jul. 2021.

BRASIL. Lei nº 13.979, de 6 de fevereiro de 2020. Dispõe sobre as medidas para enfrentamento da emergência de saúde pública de importância internacional decorrente do coronavírus responsável pelo surto de 2019. Disponível em <<http://www.planalto.gov.br>>. Acesso em 10 jul. 2021.

CHAGAS, Dênia Rodrigues; SANTOS Júlio Edstron S. O direito fundamental à saúde no Brasil e a pandemia do novo coronavírus: errou quem previu que "pior que tá não fica". *In: Brazilian Journal of Development*, v. 6, n. 8, 2020. Disponível em: <<https://www.brazilianjournals.com>>. Acesso em: 10 jul. 2021.

CHEMIN, Pauline de Moraes. Importância do princípio da dignidade humana. *In: Consultor Jurídico*,

[s. l.], p. 1-5, 23 jan. 2009. Disponível em: <<https://www.conjur.com.br>>. Acesso em: 18 jul. 2021.

CNN (Brasil). Coronavírus: como é viver na Itália, epicentro da pandemia na Europa. In: **CNN**, [S.l.], 14 mar. 2020. Disponível em: <<https://www.cnnbrasil.com.br>>. Acesso em: 26 mar. 2021.

CORDEIRO, Marina. A dignidade da pessoa humana em Immanuel Kant. In: **E-Gov**, [s. l.], p. 1-4, 29 jun. 2012. Disponível em: <<https://egov.ufsc.br>>. Acesso em: 26 jul. 2021.

GADIA, Giovanna Cunha Mello Lazarini; OLIVEIRA JÚNIOR, Mário Ângelo de; BORGES, Alexandre Walmott. Evolução da saúde no Brasil. In: **Revista Jus Navigandi**, Teresina, a. 17, n. 3336, 19 ago. 2012. Disponível em: <<https://jus.com.br/artigos/22446>>. Acesso em: 12 jul. 2021.

GALLAGHER, James. Novo vírus que causa doença pulmonar misteriosa gera temor na China, mas há motivo para preocupação? In: **UOL**, [S.l.], 13 jan. 2020. Disponível em: <<https://www.uol.com.br/>>. Acesso em: 26 mar. 2021.

GANDHI, Rajesh T.; LYNCH, John B.; RIO, Carlos del. Mild or Moderate Covid-19. In: *The New England Journal of Medicine*, New England, 24 jul. 2021. Disponível em <<https://www.nejm.org>>. Acesso em 24 jul. 2021.

HE, Xi et all. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. In: *Nature Medicine*, n. 26, p. 672-675, 2020. Disponível em <<https://www.nature.com>>. Acesso em 20 jul. 2021.

LEITE, Gisele. Mínimo existencial e a dignidade da pessoa humana. In: **Juristas**, [s. l.], p. 1-9, 24 abr. 2017. Disponível em: <<https://juristas.com.br>>. Acesso em: 26 jul. 2021.

MAIA, Alexsandro Dantas. Direito à saúde e a pandemia da COVID-19: desafios para o estado democrático de direito brasileiro. In: **Revista Processus de Estudos de Gestão, Jurídicos e Financeiros**, n. 41, p. 293-308, 2020. Disponível em: <<https://zenodo.org>>. Acesso em: 11 jul. 2021.

MARINS, Carolina. Contagia menos que sarampo e mata menos que varíola: números do coronavírus. Disponível em <<https://noticias.uol.com.br>>. Acesso em 15 jul. 2021.

MARREIRO, Cecília Lôbo. A interpretação do princípio da dignidade da pessoa humana no atual contexto da Constituição brasileira. In: **Revista Jus Navigandi**, Teresina, a. 18, n. 3476, 6 jan. 2013. Disponível em: <<https://jus.com.br/artigos/23382>>. Acesso em: 18 jul. 2021.

MENDES, Gilmar Ferreira. A dignidade da pessoa humana na Constituição Federal de 1988 e sua aplicação pelo Supremo Tribunal Federal. In: **Observatório da Jurisdição Constitucional**, [s. l.], p. 1-15, jul.-dez. 2013. Disponível em: <<file:///C:/Users/alber/Downloads/915-2899-2-PB.pdf>>. Acesso em: 18 jul. 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Sobre a doença: O que é Covid-19. Disponível em <<https://coronavirus.saude.gov.br>>. Acesso em 13 jul. 2021.

MOREIRA, Ardilhes; PINHEIRO, Lara. OMS declara pandemia de coronavírus. In: **G1**, [S.l.], 11 mar. 2020. Disponível em: <<https://g1.globo.com/bemestar>>. Acesso em: 26 mar. 2021.

MOURA, Gabriella Ferraz de. A pandemia de COVID-19 e o Fato do Príncipe. Disponível em <<https://jcm.adv.br>>. Acesso em 14 jul. 2021.

O GLOBO (Brasil). Com necrotério lotado, caminhões transportam caixões de Bergamo para crematórios de outras cidades. In: **O Globo**, [S. l.], 18 mar. 2020. Disponível em: <<https://oglobo.globo.com>>. Acesso em: 28 mar. 2021.

OLIVEIRA, Antônio Ítalo Ribeiro. O mínimo existencial e a concretização do princípio da dignidade da pessoa humana. *In: Revista Jus Navigandi*, Teresina, a. 21, n. 4772, 25 jul. 2016. Disponível em: <<https://jus.com.br/artigos/50902>>. Acesso em: 18 jul. 2021.

ORGANIZAÇÃO das Nações Unidas. **Declaração Universal dos Direitos Humanos**. Assembleia Geral das Nações Unidas em Paris. 10 dez. 1948. Disponível em: <<https://nacoesunidas.org>>. Acesso em: 20 jul. 2021.

ORGANIZAÇÃO Pan-Americana de Saúde. **Folha informativa – COVID-19** (doença causada pelo novo coronavírus). Disponível em <<https://www.paho.org>>. Acesso em 15 jul. 2021.

PODER 360 (Brasil). OMS diz que coronavírus não teve origem em mercado de Wuhan. *In: Poder 360*, [S.l.], 9 fev. 2021. Disponível em: <<https://www.poder360.com.br>>. Acesso em: 31 mar. 2021.

PORTELLA, Simone de Sá. Considerações sobre o conceito de mínimo existencial. *In: Âmbito Jurídico*, Rio Grande, p. 1-9, 31 out. 2007. Disponível em: <<https://ambitojuridico.com.br>>. Acesso em: 26 jul. 2021.

ROMANO, Rogério Tadeu. Covid-19 e responsabilidade civil do Estado. *In: Jusbrasil*, portal eletrônico de informações, s.d. Disponível em: <<https://rogeriotadeuromano.jusbrasil.com.br>>. Acesso em: 12 jul. 2021

RENNER, Fabio Krejci. A evolução histórica da dignidade humana. *In: Jusbrasil*, [s. l.], p. 1-7, 30 nov. 2016. Disponível em: <<https://fabiorennner.jusbrasil.com.br>>. Acesso em: 24 jul. 2021.

SALES, Ana Paula Dias Messias. A Lei 13.979/20: uma garantia do direito à vida e a saúde pública em tempos de COVID-19. *In: Âmbito Jurídico*, São Paulo, n. 198, 2020. Disponível em: <<https://ambitojuridico.com.br>>. Acesso em: 11 jul. 2021.

SARLET, Ingo Wolfgang. **A eficácia dos Direitos Fundamentais**: uma teoria geral dos direitos fundamentais na perspectiva constitucional. 11 ed. rev. atual. Porto Alegre: Livraria do Advogado Editora, 2012.

SARLET, Ingo Wolfgang. Dignidade (da pessoa) humana, mínimo existencial e justiça constitucional: algumas aproximações e alguns desafios. *In: Revista do CEJUR/TJSC*, [s. l.], p. 1-16, dez. 2013. Disponível em: <<file:///C:/Users/alber/Downloads/24-77-1-PB.pdf>>. Acesso em: 24 jul. 2021.

TAVARES JÚNIOR, Luciano. O coronavírus e o fato do príncipe. *In: Revista Jus Navigandi*, Teresina, a. 25, n. 6120, 3 jul. 2021. Disponível em <<https://jus.com.br/artigos/80642>> Acesso em: 15 jul. 2021.

TESINI, Brenda L. **Coronavírus e síndromes respiratórias agudas (COVID-19, MERS e SARS)**. Disponível em <<https://www.msmanuals.com>>. Acesso em 13 jul. 2021.

UOL (Brasil). Coronavírus na China: perguntas e respostas sobre a doença. *In: UOL*, [S.l.], 22 jan. 2020. Disponível em: <<https://www.uol.com.br>>. Acesso em: 26 mar. 2021.

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

Data de aceite: 16/09/2021

Clara dos Reis Nunes

Faculdade Metropolitana São Carlos
Bom Jesus do Itabapoana – RJ
<http://lattes.cnpq.br/2268992512035266>

Fernanda Santos Curcio

Faculdade Metropolitana São Carlos
Bom Jesus do Itabapoana – RJ
<http://lattes.cnpq.br/7285687693686261>

Thaís Rigueti Brasil Borges

Faculdade Metropolitana São Carlos
Bom Jesus do Itabapoana - RJ
<http://lattes.cnpq.br/0707333690000033>

RESUMO: Diante da pandemia provocada pela COVID-19 será apresentado neste trabalho um breve panorama da atuação dos Comitês de Ética em Pesquisa com o objetivo de levantar questões e perspectivas que se apresentam aos comitês, considerando a integridade e a ética em pesquisa, as normativas e documentos vigentes, bem como as questões e prospecções hodiernas e futuras. Trata-se de um estudo do tipo exploratório e de natureza qualitativa, tendo como técnica de pesquisa a revisão de literatura, sob o formato narrativo. Como complemento e aprofundamento do estudo, foram empregadas a pesquisa documental e a análise de dados secundários. O desafio do sistema CEP/CONEP de acompanhar de modo efetivo as conduções das pesquisas se torna ainda mais complexo em contexto

pandêmico, diante do aumento de protocolos de pesquisa com seres humanos relacionados à COVID-19, bem como o uso mais frequente de metodologias com ambientes virtuais como estratégias ou campos de investigação, carecendo análises mais específicas e acuradas. Diante disso, o arcabouço ético e regulatório tem sido premissas para avaliar o registro e a condução dos projetos de pesquisa. Nesse panorama, emergem questões complexas que requerem ações para uma gestão ética qualificada, comprometida com o desenvolvimento científico, com a integridade dos sujeitos da pesquisa e a preservação dos direitos humanos.

PALAVRAS-CHAVE: CEP; Regulamentações; Bioética.

RESEARCH ETHICS AND SCIENTIFIC INTEGRITY IN THE SARS-COV-2 (COVID-19) PANDEMIC: QUESTIONS AND PERSPECTIVES ON THE PERFORMANCE OF RESEARCH ETHICS COMMITTEES

ABSTRACT: In view of the pandemic caused by COVID-19, a brief overview of the performance of the Research Ethics Committees will be presented in this work, with the aim of raising questions and perspectives that are presented to the committees, considering integrity and ethics in research, regulations and current documents, as well as current and future issues and prospects. This is an exploratory study of a qualitative nature, having as a research technique the literature review, under the narrative format. As a complement and deepening of the study, documentary research

and analysis of secondary data were used. The challenge of the CEP/CONEP system to effectively monitor the conduct of research becomes even more complex in a pandemic context, given the increase in research protocols with human beings related to COVID-19, as well as the more frequent use of methodologies with virtual environments as strategies or fields of investigation, lacking more specific and accurate analyses. In view of this, the ethical and regulatory framework has been the basis for evaluating the registration and conduct of research projects. In this panorama, complex issues emerge that require actions for a qualified ethical management, committed to scientific development, with the integrity of the research subjects and the preservation of human rights.

KEYWORDS: CEP, Regulations; Bioethics.

1 | INTRODUÇÃO

No contexto de preocupações com a ética nas pesquisas com seres humanos, os Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) se apresentam como órgãos multidisciplinares que atuam na avaliação dos aspectos éticos e científicos envolvidos na condução das investigações e experimentações para minimizar os riscos a que poderão estar expostos os participantes de pesquisa (PANFILIS *et al.*, 2019).

O processo de análise dos protocolos de pesquisa pelos CEPs fundamenta-se na deliberação com base nas informações apresentadas pelos pesquisadores, considerando-se a experiência coletiva dos membros e sua expertise na temática (PANFILIS *et al.*, 2019).

Recentemente, o sistema de avaliação ética em pesquisas com seres humanos realizado pelos CEPs foi mobilizado mediante a declaração da Organização Mundial da Saúde (OMS), em 30 de janeiro de 2020, de um surto de um novo coronavírus, causador de uma Síndrome Respiratória Aguda (SARS), a qual ficou conhecida como Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), sendo declarado estado de Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (OPAS, 2020).

Desde o início da pandemia provocada pela COVID-19 no Brasil, o sistema CEP/CONEP junto com o Conselho Nacional de Saúde, vem produzindo documentos e normativas com orientações para condução de pesquisas e atividades dos CEP e informes sobre a tramitação diferenciada dos protocolos de pesquisa relacionados à COVID-19.

Neste trabalho, aproveitando as experiências e reflexões desenvolvidas enquanto membras e relatoras do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) sediado na Faculdade Metropolitana São Carlos (FAMESC), será apresentado um breve panorama da atuação dos CEPs em contexto da pandemia da COVID-19. Sem a pretensão de esgotar a complexidade da referida discussão, este capítulo tem como objetivo levantar as questões e perspectivas que se apresentam aos comitês neste cenário, considerando a integridade e a ética em pesquisa, as normativas e documentos vigentes, bem como as questões e prospecções hodiernas e futuras.

Deste modo, de forma a alcançar os objetivos propostos, a construção deste estudo pautou-se no desenvolvimento de uma pesquisa do tipo exploratória e de natureza qualitativa, tendo como técnica de pesquisa a revisão de literatura, sob o formato narrativo. Como complemento e aprofundamento do estudo, foram empregadas a pesquisa documental e a análise de dados secundários.

2 | ATUAÇÃO DOS COMITÊS DE ÉTICA EM PESQUISA

As pesquisas que envolvem seres humanos suscitam questões éticas, legais, políticas e sociais singulares e complexas. Nesse horizonte, a ética em pesquisa volta-se, dentre outros aspectos, à observação das questões éticas emergentes em estudos em que as pessoas são participantes da pesquisa. Na atualidade, a observação e o cumprimento dos preceitos éticos em pesquisa são desafiados por muitos dilemas, como a condução de pesquisas em países periféricos, a acentuação das vulnerabilidades dos sujeitos pesquisados, a preservação da privacidade perante os avanços tecnológicos e da iminência da internet e, ainda mais recente, a condução de pesquisas sobre e/ou em contexto de pandemia da COVID-19.

A ética em pesquisa é conformada por um conjunto de princípios, reconhecidos internacionalmente, que regem a proposição, desenvolvimento e condução das pesquisas que apresentam a interação – direta ou indireta – entre o pesquisador e outros seres humanos, abarcando o manejo de seus dados, informações ou materiais biológicos (BRASIL, 2012).

No sentido de avaliar ética e metodologicamente os protocolos de pesquisas que envolvem seres humanos, os órgãos colegiados são instituídos, voltados à salvaguarda da dignidade humana e à proteção do bem-estar dos sujeitos de pesquisa. Os Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) têm sua origem nas variadas normativas e orientações internacionais para pesquisas com seres humanos que foram se consolidando a partir de meados do século XX, com o Código de Nuremberg (1947), e se fortalecendo nos documentos posteriores, como a Declaração de Helsinki (1964) e suas revisões, o Relatório Belmonte (1978), e as Diretrizes Internacionais para as Pesquisas Biomédicas envolvendo Seres Humanos (CIOMS).

No Brasil, o Conselho Nacional de Saúde (CNS) dispõe sobre as diretrizes éticas para pesquisas realizadas com seres humanos. Em 1996, com a Resolução 196, de 10 de outubro, é instituída a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), que assume a finalidade de implementar as normas regulamentadoras de pesquisas nesse âmbito (BRASIL, 1996).

Assentado nisso, a CONEP determinou a criação dos CEPs nas várias entidades de ensino e pesquisa no país. Sendo um colegiado interdisciplinar e independente, dotado

de *munus publicum*, de caráter consultivo, educativo e deliberativo, o CEP funciona como órgão colegiado, composto por profissionais de diferentes áreas do conhecimento e por representantes da comunidade (BRASIL, 2007).

Segundo os dados disponibilizados pelo Núcleo Gestão de CEP da CONEP, em julho de 2021, havia um total de 861 CEPs distribuídos nas diferentes regiões do Brasil, como observado na Figura 1. Sobre o quantitativo de pessoas atuantes, com dados referentes a julho de 2021, os comitês totalizam 2.388 coordenadores, 10.149 membros relatores, 943 representantes de participantes de pesquisa, 905 secretários (as) e 54 assessores.

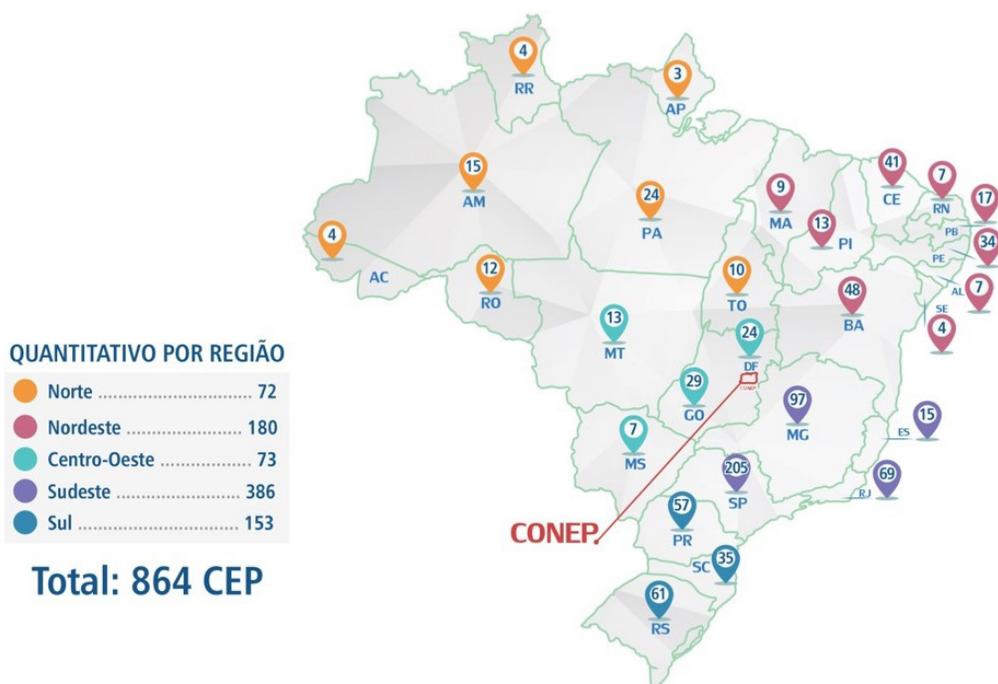


Figura 1 - Comitês de Ética em Pesquisa no Brasil – jul./2021.

Fonte: (CONEP, 2021)

Os CEPs são encarregados de revisar as aplicações éticas das pesquisas que envolvem seres humanos, assegurando os cuidados necessários ao cumprimento dos aspectos éticos dos projetos de pesquisa, a redução dos eventuais danos e riscos aos participantes, resguardando os direitos e o bem-estar dos sujeitos da pesquisa (PANFILIS *et al.*, 2019).

O processo de análise dos protocolos de pesquisa desenvolvido pelos CEPs parte das informações apresentadas pelos pesquisadores nos projetos de pesquisa e documentos submetidos. Os membros do comitê, a partir das experiências coletivas e do conhecimento

prévio sobre as temáticas propostas, avaliam os possíveis riscos e os benefícios contidos no estudo (DAWSON; LIGNOU; SIRIWARDHANA, 2019).

Ademais, busca-se avaliar: a proteção dos direitos e da dignidade dos sujeitos da pesquisa; a justificativa da pesquisa, sua contribuição e relevância para a base de conhecimento existente; a conformidade com as diretrizes éticas instituídas; o gerenciamento e o tratamento dos dados segundo as prerrogativas vigentes; a solidez dos recursos disponíveis e dos arranjos financeiros. A partir dessas ações, como é destacado pelo *Manual Operacional para Comitês de Ética em Pesquisa*, o CEP “contribui para a qualidade das pesquisas e para a discussão do papel da pesquisa no desenvolvimento institucional e no desenvolvimento social da comunidade” (BRASIL, 2007, p. 11), promovendo, ainda, a valorização do pesquisador que adquire o reconhecimento de sua pesquisa segundo os preceitos éticos instituídos.

Atualmente, no Brasil, a Resolução nº 466 de 2012 do Conselho Nacional de Saúde rege as pesquisas biomédicas e a Resolução CNS nº 510/2016 determina diretrizes éticas específicas para as áreas das ciências humanas e sociais. O CEP, observando essas resoluções e outras normativas e orientações, deverá atuar de forma a contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro dos padrões éticos.

Sendo responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos das pesquisas envolvendo seres humanos e pelo processo educativo dos pesquisadores, da instituição e dos próprios componentes do comitê, o CEP coloca-se como um espaço importante para a garantia da integridade científica, considerando que a ciência é patrimônio universal, tem espírito coletivo e sua construção exige integridade e compromisso com a verdade (PANFILIS *et al.*, 2019).

No contexto pandêmico, a urgência da pesquisa em buscar soluções para conter o avanço da doença pode criar um ambiente propício para o comprometimento do avanço científico e para o aumento de ações antiéticas. Segundo a *National Science Foundation*, pode-se classificar as fraudes científicas em: *fabricação*, que é a criação de resultados na pesquisa; *falsificação*, que consiste na manipulação de materiais da pesquisa, equipamentos ou dos procedimentos da pesquisa, ou a omissão dos dados de forma que a pesquisa não represente acuradamente os achados reais; e *plágio*, que é a apropriação das ideias, processos, resultados ou palavras, sem o devido crédito (KRETSER *et al.*, 2017).

Segundo o *International Committee of Medical Journals Editors* (ICMJE), a integridade da pesquisa é categorizada em dimensões, a saber: o manejo de dados; os aspectos humanos e contato pessoal; a autoria e publicação; o patrocínio da pesquisa; e a metodologia da pesquisa. As estratégias que devem ser implementadas por periódicos para garantir essas dimensões abarcam a obrigatoriedade de aprovação da pesquisa em Comitês de Ética para a submissão, termos de conflito de interesse que explicitam a contribuição específica de cada autor, a revisão estatística independente, *softwares* de

avaliação de plágio e adoção integral das recomendações do ICMJE (MATHESON, 2016).

O CEP, portanto, assume a corresponsabilidade em garantir o rigor científico na elaboração e condução dos estudos, no que se refere à ética em pesquisa, uma vez que esta é uma parte indissociável do saber científico. Diante do exposto, como defende Amorim (2019), é imperioso que as análises não fiquem restritas aos protocolos iniciais, ou nos relatórios parciais e finais. O sistema CEP/CONEP deve ter a condição de acompanhar de modo efetivo as conduções das pesquisas. Este desafio se torna ainda mais complexo em contexto pandêmico, diante do aumento de protocolos de pesquisa com seres humanos relacionados à COVID-19, bem como a utilização mais frequente de metodologias que utilizam os ambientes virtuais como estratégias ou campos de investigação, carecendo análises mais específicas e acuradas.

3 I IMPACTO DA PANDEMIA NAS PESQUISAS

As pesquisas clínicas, biomédicas e sociais constituem elemento imprescindível na pandemia ao produzir modificações significativas nas decisões baseadas em evidências científicas e devem ser desenvolvidas levando-se em consideração o respeito aos direitos humanos e às boas práticas clínicas, éticas e científicas (GUILHEM e DINIZ, 2008; DINIZ *et al.*, 2008).

No que tange ao desenvolvimento do arcabouço ético e regulatório para o desenvolvimento de pesquisas científicas, o Brasil possui uma sólida história que envolve a criação e consolidação do Sistema Brasileiro de Revisão Ética das Pesquisas, constituído pela CONEP, que é a entidade brasileira que regula os padrões éticos para pesquisa clínica, e mais de 800 CEPs distribuídos pelo país (DADALTO *et al.*, 2020).

Atualmente, todo o processo de pesquisa clínica é conduzido com base em normas e resoluções que preveem deveres éticos, tais como as que remetem ao ano de 1996, com a divulgação da Resolução do CNS nº 196 que tratava das *Normas Regulamentadoras para Pesquisas Envolvendo Seres Humanos*, e que foi revista, revogada e substituída pela Resolução CNS Nº 466/2012; a criação de resoluções para áreas temáticas especiais; a divulgação da Resolução CNS nº 510/2016 (BRASIL, 2016); e a criação da Plataforma Brasil, que permite o registro e publicização das pesquisas realizadas no Brasil (BRASIL, 2012; BRASIL, 2020a; BRASIL, 2020b).

A Resolução CNS 466/2012 determina que toda pesquisa envolvendo seres humanos deve ser apreciada pelo CEP, o qual é coordenado pela CONEP. Desta forma, identificam-se as entidades ligadas a aspectos éticos e regulatórios da pesquisa clínica no Brasil: CONEP e CEP, bem como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (DADALTO *et al.*, 2020).

O Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e a ANVISA foram criados pela Lei nº

9.782, de 26 de janeiro de 1999. A Anvisa tem como uma de suas atribuições a regulação do desenvolvimento de ensaios clínicos com medicamentos (Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 9/2015) e dispositivos médicos (RDC nº 10/2015) para fins de registro no Brasil.

Além disso, assume integralmente a supervisão e monitoramento da parte técnica e científica da condução desses estudos no país. Considerando a urgência de evidências para subsidiar a prática clínica no enfrentamento da COVID-19, é interessante refletir sobre como o Brasil respondeu ao imperativo de realização de pesquisas científicas no regime emergencial ocasionado pela pandemia.

A normatização e regulamentação básica vigente elaboradas pelas instâncias governamentais brasileiras para facilitar o registro e a condução dos projetos de pesquisa conferiu agilidade aos projetos de pesquisa relacionados à COVID-19 (Tabela 1).

Destaca-se também a Resolução CNS 580/201832 que discute pesquisas de interesse estratégico para o Sistema Único de Saúde (SUS), e a Resolução CNS 588/2018 apresenta a Política Nacional de Vigilância em Saúde.

Órgão regulador	Documento	Principais Orientações e Estratégias
CONEP/CNS e Plataforma Brasil	<p>II Informe aos Comitês de Ética em Pesquisa – Protocolos de pesquisa relativos à COVID-19.</p>	<p>1) Todos os protocolos de pesquisa relacionados à COVID 19 submetidos para revisão no período de 17/02 a 13/04/2020 deveriam ser diretamente encaminhados à CONEP por meio da Plataforma Brasil.</p> <p>2) A partir de 15/04/2020, apenas os protocolos de pesquisas listados abaixo, devem continuar sendo encaminhados e analisados pela Conep: Protocolos de áreas temáticas especiais; Protocolos indicados pelo Ministério da Saúde, pelos Secretários de Saúde dos Estados, dos Municípios e do Distrito Federal; Ensaio clínicos; Protocolos de Pesquisa cuja temática seja Saúde Mental; 3)As análises dos projetos/protocolos de pesquisa estão sendo realizadas sempre em conformidade com as normativas éticas vigentes e com a celeridade exigida pela atual situação.</p> <p>3) Realização de reuniões diárias, por meio virtual, sete dias por semana e em dois períodos do dia para atender às análises dos protocolos das áreas Biomédicas e de Ciências Humanas e Sociais.</p>
	<p>Boletim de Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (COVID-19) - Relatório Semanal nº 1 a 9</p>	<p>1) Permite o acompanhamento e a evolução da análise ética dos protocolos de pesquisa com seres humanos relacionados à Covid-19.</p> <p>2) Tem o objetivo de divulgar para a sociedade brasileira todos os protocolos de pesquisas aprovados por esta Comissão.</p>

ANVISA	Resolução 466/2012	Principal diploma regulamentador e tem como diretrizes o respeito à dignidade humana e a proteção dos participantes de estudos. Objetiva assegurar direitos e deveres desses indivíduos, da comunidade científica e do Estado. Os princípios que a fundamentam provêm de diversos tratados internacionais de direitos humanos, códigos e declarações.
	Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 375, de 17 de abril de 2020	Dispõe, de forma extraordinária e temporária, sobre o regime para a submissão de ensaios clínicos utilizados para a validação de dispositivos médicos de classes III e IV identificados como prioritários para uso em serviços de saúde, em virtude da emergência de saúde pública internacional relacionada ao SARS-CoV-2. O Art. 2º informa que os ensaios clínicos envolvendo dispositivos médicos de classes III e IV identificados como prioritários para uso em serviços de saúde, em virtude da emergência de saúde pública internacional relacionada ao SARS-CoV-2 podem ser submetidos na forma de Notificação em pesquisa clínica seguindo o rito definido no Artigo 4º da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 10, de 20 de fevereiro de 2015.
	Nota Técnica nº 03 de 23 de março de 2020	Contém orientações aos patrocinadores, centros e investigadores envolvidos na condução de pesquisas clínicas autorizadas pela Anvisa e estudos de bioequivalência, considerando as medidas de enfrentamento do novo Coronavírus. Foi instituído, no âmbito da Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos, o Comitê de Avaliação de Estudos Clínicos, Registro e Pós Registro de medicamentos para prevenção ou tratamento da Covid-19 e criada uma força-tarefa com especialistas para essas análises.
	Nota Técnica nº 14 de 23 de março de 2020	Traz orientações aos patrocinadores, centros de pesquisa e investigadores envolvidos na condução de ensaios clínicos autorizados pela Anvisa e estudos de bioequivalência a fim de viabilizar a condução dos ensaios clínicos no Brasil com a celeridade que o momento exige e garantindo a segurança dos participantes. As principais orientações são: garantir a segurança dos participantes e manter a condução do ensaio clínico em conformidade com as Boas Práticas Clínicas; manter informados os participantes da pesquisa clínica sobre as modificações do protocolo que possam afetá-los; os patrocinadores em conjunto com os investigadores clínicos e Comitês de Ética poderão decidir pela descontinuação ou não de um participante no ensaio clínico, objetivando preservar sua proteção; com o objetivo de garantir integralmente a segurança dos participantes de ensaio clínico, os patrocinadores devem definir se são necessárias as visitas presenciais. As emendas ao protocolo clínico realizadas, exclusivamente, em virtude das medidas de enfrentamento da Covid-19 não necessitam de autorização da Anvisa. Incluem-se modificações: alterações no protocolo ou no plano de investigação para minimizar ou eliminar riscos imediatos ou para proteger a vida e o bem-estar dos participantes da pesquisa. Se as modificações ao protocolo clínico resultarem em alteração dos planos de gerenciamento de dados e/ou análise estatística, o patrocinador deve discutir com a Anvisa por meio dos canais oficiais de atendimento. Notifica que a Anvisa instituiu o Comitê de Avaliação de Estudos Clínicos, Registro e Pós-registro de medicamentos para prevenção ou tratamento da COVID-19, que analisa, dentre outras atribuições, os pedidos de anuência de estudos clínicos com medicamentos para prevenção e tratamento da COVID-19, de forma prioritária, no prazo médio de 72 horas após a submissão formal do protocolo.

<p style="text-align: center;">ANVISA</p>	<p style="text-align: center;">Nota Técnica nº 21 de 23 de março de 2020</p>	<p>Orienta sobre ensaios clínicos e o uso experimental de produtos de terapia avançada para o tratamento de pacientes acometidos com Covid-19. Os ensaios clínicos envolvendo estes produtos devem ser previamente autorizados pela Agência, a qual recomenda: 1) a luz da definição de prioridades devido à segurança e a disponibilidade de pacientes e funcionários, recomenda-se aos patrocinadores de ensaios clínicos planejarem previamente como os desvios ao protocolo clínico serão detectados, bem como avaliem o impacto dessas decisões no resultado dos estudos; 2) realizar uma adequada avaliação de risco do impacto das medidas relacionadas ao Covid-19 que afetam a condução de ensaios clínicos sobre a integridade e a interpretabilidade dos dados. Os patrocinadores devem realizar uma análise dos dados acumulados, a fim de avaliar as implicações no recrutamento, perda de pacientes durante o estudo, capacidade de registrar dados e de interpretar o efeito do tratamento face as medidas adotadas durante e pós-pandemia; 3) adotar medidas como, por exemplo, validação de desfechos, necessidade de ajuste de tamanho da amostra, análises adicionais a serem incluídas no Plano de Análise Estatística, propostas para lidar com quaisquer fontes potenciais de viés identificadas, como valores ausentes, eventos intercorrentes recentemente identificados, dentre outros.</p>
--	---	--

Tabela 1: Documentos divulgados pela Conep/CNS, Plataforma Brasil e Anvisa para a realização de pesquisas relacionadas ao COVID-19.

Fonte: BRASIL, 2020a; BRASIL, 2020b; BRASIL, 2020c; BRASIL, 2020d, BRASIL, 2020e; BRASIL, 2020f; BRASIL, 2020g.

Ressalta-se que todas as normas, regulamentações e instituições se relacionam com a bioética e a integridade científica e que as pesquisas científicas são a possibilidade de gerar evidências para o enfrentamento da doença e também no sentido de proteção das pessoas mais vulneráveis, inclusive porque a agilidade na produção de respostas não pode indicar descumprimento das normas éticas, sanitárias e legais para pesquisas em seres humanos.

Diante das incertezas sobre transmissão, tratamento e potencial de virulência, verificou-se que foram permitidas publicações de artigos científicos sem avaliação por pares, os chamados *preprints*, que por um lado contribuem para o acesso à informação, mas que também podem gerar interpretações e aplicações equivocadas. Em um contexto de ansiedade e vulnerabilidade geral, resultados foram antecipados e utilizados como soluções definitivas, sendo que é fundamental seguir os rigorosos padrões éticos antes de divulgar resultados que possam ocasionar falsas esperanças e decisões precipitadas (DADALTO *et al.*, 2020).

Partindo de um cenário de pressões na comunidade científica para a produção de conhecimento e obtenção de tratamentos e soluções, a integridade científica de pesquisas é colocada em evidência, onde devem ser aplicados critérios éticos rigorosos para proteger a vida e avaliar a vulnerabilidade dos participantes, devendo prevalecer a seriedade para que conflitos de interesse não invalidem as pesquisas científicas (FARIA, 2018).

Entende-se que a integridade ética e a observância dos princípios bioéticos nas pesquisas clínicas são imprescindíveis e, mesmo com a urgência por resultados eficazes no processo de investigação, todas as etapas devem ser cumpridas e a vulnerabilidade dos participantes da pesquisa é primordial pela bioética de proteção (DADALTO *et al.*, 2020).

Quanto à averiguação ética e de integridade, a CONEP instituiu um processo de tramitação especial, em conformidade com o disposto no item IX.10 da Resolução CNS 466/2012. A excepcionalidade deste procedimento perdurará enquanto a Organização Mundial da Saúde mantiver o estado de emergência global. Sendo assim, protocolos de pesquisa com a temática de Covid-19 são encaminhados diretamente para apreciação da CONEP, sendo dispensável a análise pelo CEP.

Pesquisadores e profissionais da saúde devem sopesar o artigo 4º da Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos, bem como o item III.1 da Resolução CNS 466/2012, que reforça o entendimento preconizado de que pesquisas envolvendo seres humanos atendam aos fundamentos éticos como o respeito à dignidade e autonomia do paciente, com reconhecimento à sua vulnerabilidade e ponderação dos riscos e benefícios para evitar danos previsíveis e destacar a relevância social da pesquisa. Logo, devem ser assegurados ao participante da pesquisa os direitos à autodeterminação informativa, através do termo de consentimento livre e esclarecido, à integridade física, com assistência imediata e integral, e sobretudo à dignidade humana. O participante da pesquisa não pode ser considerado cobaia em prol da coletividade, mesmo em uma situação de emergência e urgência mundial.

Não obstante, os itens III.2 e III.3 estabelecem diretrizes de adequação da pesquisa aos princípios científicos, como fundamentação em fatos, preponderância dos benefícios esperados sobre riscos e desconfortos previsíveis, métodos adequados, consentimento livre e esclarecido, entre outras.

Ainda que se considere a busca imediata por resultados, principalmente durante o período vivido pela pandemia, não se pode desconsiderar o papel do pesquisador de proteger pacientes e voluntários contra riscos ou danos significativos, que, caso ocorram, devem ser comunicados aos CEP para a readequação ou suspensão do estudo (BRASIL, 2012).

A partir desse contexto, assume-se que as pesquisas clínicas essenciais durante a pandemia para gerar dados sobre a doença, devem primar pelos princípios éticos vigentes e que as normatizações vigentes no país estão em contínuo aprimoramento para ir de encontro às necessidades do cenário atual respeitando a integridade científica.

4 | A INTEGRIDADE CIENTÍFICA SOB O VIÉS DO SISTEMA CEP/CONEP

Diante da situação de emergência de saúde pública provocada pelo Coronavírus SARS-COV-2, o sistema CEP/CONEP, junto ao Conselho Nacional de Saúde (CNS), vem estruturando diversos documentos com orientações para a condução de pesquisas e atividades dos CEPs no decurso da pandemia, além de notas sobre a tramitação específica dos protocolos de pesquisas relacionados à COVID-19.

Além dos documentos mencionados na Tabela 1, importa destacar a Carta Circular nº 7/2020-CONEP/SECNS/MS, de 16 de março de 2020, que autoriza, em caráter excepcional, a realização de reuniões virtuais pelos membros dos CEPs, sendo preservados o sigilo, a manutenção da privacidade das informações e a confidencialidade dos protocolos tratados e analisados nas reuniões (BRASIL, 2020h).

Considerando o *II Informe aos Comitês de Ética em Pesquisa – Protocolos de pesquisa relativos à COVID-19* (traz que, dentre outros protocolos, os de pesquisa da temática de Saúde Mental deveriam ser encaminhados e analisados pela CONEP), no mês de junho do mesmo ano, a Comissão divulga o documento sobre a *Retomada da Tramitação Regular no Sistema CEP/CONEP para projetos de Ciências Humanas e Sociais Relacionados à Saúde Mental* (BRASIL, 2020i). Neste documento, a CONEP indica que tais projetos sejam analisados pelos CEPs institucionais, de acordo com a Resolução CNS nº 510 de 2016 (BRASIL, 2016), cabendo à Comissão a manutenção de grupo permanente em parceria com os CEPs na apreciação ética dos protocolos.

Na Carta Circular nº 1/2021-CONEP/SECNS/MS, de 03 de março de 2021, são apresentadas as orientações para procedimentos em pesquisas com qualquer etapa em ambiente virtual (BRASIL, 2021). O emprego de espaços virtuais como recurso ou universo de coleta de dados tem sido cada vez mais comum, já dispondo de uma ampla bibliografia sobre o assunto. Desta maneira, o número de pesquisas nesses ambientes vem crescendo, principalmente diante das medidas de distanciamento social prescritas em contexto da pandemia da Covid-19 (CEP/ENSP/FIOCRUZ, 2020).

Cabe destacar que as orientações não alteram as Resoluções 466/2012 e 510/2016 (BRASIL, 2012; 2016), não obstante, o documento adiciona componentes necessários em relação: 1) à submissão do protocolo ao CEP/CONEP; 2) aos procedimentos que envolvem contato através de meio virtual; 3) à segurança na transferência e no armazenamento dos dados, e; 4) ao conteúdo dos documentos tramitados. As orientações dispõem de elementos pertinentes que devem estar contidos na metodologia e em documentos, no sentido de considerar, além dos riscos e benefícios relacionados à participação no estudo, aqueles característicos do ambiente virtual, preservando a proteção, segurança e o direitos dos participantes de pesquisa. Além disso, ao se referir aos participantes em situação de vulnerabilidade, o documento destaca que as orientações devem estar em conformidade

com as Resoluções mencionadas acima.

Além da obrigatoriedade dos pesquisadores se atentarem aos significados e as prudências específicas das estratégias metodológicas e universos de análise situados no contexto virtual, é imperioso que os integrantes do sistema CEP/CONEP caminhem na mesma direção, aprimorando seus conhecimentos, atendendo às novas urgências e considerando as possíveis vulnerabilidades e cuidados característicos deste terreno em constante transformação. Tal caminho é inescusável, compreendendo que as normativas e documentos apontados, diante dos inúmeros avanços e contribuições trazidas, não apresentam o poder de atender as infinitas possibilidades e de contemplar situações específicas que o pesquisador e o relator podem encontrar.

Outros desafios podem ser encontrados no horizonte em análise, como a flexibilização das legislações éticas, com o objetivo de aprovar mais rapidamente os ensaios clínicos e demais pesquisas relacionadas ao vírus. Preocupações éticas e regulatórias são decorrentes do avanço da pandemia, visto que essas inquietações podem estar relacionadas à possibilidade de ocorrer inadequada avaliação dos projetos e deficiente supervisão ética e regulatória das atividades de pesquisa, o que poderia resultar em dificuldade na elaboração de conclusões científicas válidas associadas às graves transgressões éticas (SILVA *et al.*, 2020).

Além disso, torna-se imperioso: reavaliar continuamente a relação custo/benefício para os participantes de pesquisas sobre a COVID-19, bem como para pesquisas diversas realizadas em ambientes virtuais e a possível acentuação das vulnerabilidades neste cenário; garantir a validade e a viabilidade da pesquisa que o contexto exige; contribuir para o alcance de pesquisas de qualidade, em contraponto ao *negacionismo*, que minimiza a gravidade da crise de saúde pública atual, e às notícias falsas e as informações sem respaldo científico, que contribuem para a evolução da pandemia no Brasil; dedicar-se ao retorno das pesquisas às comunidades e aos sujeitos participantes, por meio de diálogos contínuos com os diversos setores envolvidos.

Diante dessas e outras questões, é necessário que o sistema CEP/CONEP empreenda esforços no sentido de garantir a defesa dos interesses dos sujeitos da pesquisa em sua integridade e dignidade, contribuindo, assim, para o desenvolvimento da pesquisa dentro dos padrões éticos, especialmente em contexto da COVID-19. Para tanto, além da atuação sistemática da CONEP, é impreterível que os comitês sejam formados por pessoas qualificadas para a realização de julgamento ético dos protocolos de pesquisa, isentas de conflitos de interesses e comprometidas com a capacitação permanente. Importa, ainda, o reconhecimento do trabalho desenvolvido, por parte das instituições de pesquisa, fornecendo estruturada, recursos humanos e materiais adequados ao tamanho da demanda, valorizando e contabilizando o trabalho dos membros dos Comitês.

Especificamente sobre as pesquisas com seres humanos relacionadas à COVID-19,

compreende-se que a flexibilização é necessária, considerando os benefícios imediatos para o controle da pandemia e para a proposição de alternativas terapêuticas válidas. Diante deste cenário, é irremediável o assentamento de medidas e ações voltadas à prevenção e minimização dos riscos e de não acirramento das vulnerabilidades de determinados grupos participantes da pesquisa. Por fim, e não menos importante, para dar conta dos complexos desafios, é fundamental assumir uma revisão crítica e permanente da prática do sistema CEP/CONEP, estabelecendo diálogo contínuo com os diferentes atores envolvidos.

5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pandemia ocasionada pela COVID-19 gerou profundos impactos na pesquisa científica, levando a comunidade científica a intensos esforços para gerar conhecimento e soluções para conter a doença. Pesquisadores e os comitês de ética em pesquisa deparam-se a um terreno novo, com desafios, por vezes, inimagináveis.

Neste horizonte, torna-se essencial uma atenção ininterrupta, desvelo ao observar as orientações e reavaliação permanente das demandas e especificidades que vão surgindo, sem deixar de lado a garantia em resguardar e respeitar os direitos dos participantes de pesquisa. Questões tão complexas envolvem ações também complexas e planejadas, que desbravam um caminho em direção a uma gestão ética bem administrada e qualificada, comprometida com o desenvolvimento científico, a integridade dos sujeitos da pesquisa e a preservação dos direitos humanos.

REFERÊNCIAS

AMORIM, K. Ética em pesquisa no sistema CEP-CONEP brasileiro: reflexões necessárias. **Ciênc. saúde colet.**, v. 24, n. 3, 2019.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). **Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) N° 10 de 20 de fevereiro de 2015**. Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com dispositivos médicos no Brasil. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3503972/%281%29RDC_10_2015_.pdf/0437d155-8bf8-4a8d-8e94-10ec1203a8b1. Acesso em: 23 de abril de 2021.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução no 196/1996**. Trata das diretrizes e normas regulamentadoras da pesquisa envolvendo seres humanos. [Internet]. Diário Oficial da União. 10 out. 1996 (acesso Julho. 2021).

BRASIL. **Lei N° 9.782, de 26 de janeiro de 1999**. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Brasil: Brasília; 1999.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Manual operacional para comitês de ética em pesquisa**. Brasília: Ministério da Saúde, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Resoluções**. Brasília: CNS; 2020a. Disponível em: http://www.conselho.saude.gov.br/Web_comissoes/conep/aquivos/resolucoes/resolucoes.ht m. Acesso em: 23 de abril de 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Plataforma Brasil**. Brasília: CNS; 2020b. Disponível em: <http://plataformabrasil.saude.gov.br/login.jsf>. Acesso em: 23 de abril de 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Boletim de Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (COVID-19)**. Relatório Semanal Números 1 a 11. Brasília: Conep; 2020c.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). **Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) N° 375 de 17 de abril de 2020**. Brasília: Anvisa; 2020d.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). **Nota técnica N° 3 de 20 de março de 2020**. Anvisa, 2020e.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). **Nota técnica N° 14 de 23 de março de 2020**. Anvisa, 2020f.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). **Nota técnica N° 21** de 23 de março de 2020. Anvisa, 2020g.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Secretaria-Executiva do Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Carta Circular n° 7/2020-CONEP/SECNS/MS, de 16 de março de 2020**. Brasília: MS/CNS/CONEP, 2020h.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Secretaria-Executiva do Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Retomada da Tramitação Regular no Sistema CEP/CONEP para projetos de Ciências Humanas e Sociais Relacionados à Saúde Mental**: Orientações para a apreciação de pesquisas de Ciências Humanas e Sociais nos CEPs durante a pandemia provocada pelo coronavírus SARS-COV-2 (COVID-19). Brasília: MS/CNS/CONEP, 2020i.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). **Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) N° 9 de 20 de fevereiro de 2015**. Dispõe sobre o regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3503972/RDC_09_2015_.pdf/843a88bd-3381-489e-8711-aca256cb4360. Acesso em: 23 de abril de 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Secretaria-Executiva do Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Resolução n° 466, de 12 de dezembro de 2012**. Brasília: MS/CNS/CONEP, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Secretaria-Executiva do Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Resolução n° 510, de 07 de abril de 2016**. Brasília: MS/CNS/CONEP, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Secretaria-Executiva do Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Núcleo Gestão de CEP da CONEP. **Mapa dos CEPs**, 2021. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/comites-de-etica-em-pesquisa-conep?view=default>. Acesso em: 4 jul. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Sistema CEP/CONEP. **Comitês de Ética e Pesquisa no Brasil**. Acesso em julho de 2021. Disponível: <http://conselho.saude.gov.br/comites-de-etica-em-pesquisa-conep?view=default>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Secretaria-Executiva do Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Carta Circular nº 1/2021-CONEP/SECNS/MS, de 03 de março de 2021**. Disponível em: http://conselho.saude.gov.br/images/comissoes/conep/documentos/CARTAS/Carta_Circular_01.2021.pdf. Acesso em: 10 mar. 2021.

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA. Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca (CEP/ENSP/FIOCRUZ). **Orientações sobre ética em pesquisa em ambientes virtuais**. Versão 1.0. Rio de Janeiro: ENSP/Fiocruz, 2020.

DADALTO, L.; ROYO, M. M.; COSTA, B. S. Bioética e integridade científica nas pesquisas clínicas sobre covid-19. **Rev. bioét. (Impr.)**. v. 28, n. 3, p. 418-25, 2020.

DAWSON, A.; LIGNOU, S.; SIRIWARDHANA, C. Why research ethics should add retrospective review. **BMC Medical Ethics**, v. 20, n. 68, out. 2019.

DINIZ, D.; SUGAI, A.; GUILHEM, D.; SQUINCA, F. Ética Em Pesquisa: Temas Globais, organizadoras. Brasília: **LetrasLivres/Editora UnB**; 404 pp. (Coleção Ética em Pesquisa, 4), 2008.

FARIA, R. Ciência à medida: conflitos de interesse e interferência na investigação científica financiada. **Sociologia**, v. 36, p. 97-118, 2018.

GUILHEM, D.; DINIZ, D. **O que é ética em pesquisa**. São Paulo: Editora Brasiliense; 2008.

KRETSEK, A.; MURPHY, D.; DWYER, J. Scientific integrity resource guide?: Efforts by federal agencies , foundations , nonprofit organizations , professional societies , and academia in the United States. **Crit Rev Food Sci Nutr.**; v. 57, n. 1, p.163-80, 2017.

MATHESON, A. The ICMJE Recommendations and pharmaceutical marketing - strengths, weaknesses and the unsolved problem of attribution in publication ethics. **BMC Med Ethics**, v. 17, n. 1, 2016.

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS. **The Nüremberg Code**. [Internet]. 1947. Disponível em: <http://history.nih.gov/research/downloads/nuremberg.pdf>. Acesso em: 3 mai. 2021.

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE - OPAS. **Folha informativa – COVID-19** (doença causada pelo novo coronavírus). Recuperado de: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6101:Covid19&Itemid=875. Acesso: 28 de dezembro de 2020.

PANFILIS, L.; MERLO, D. F.; SATOLLI, R.; PERIN, M.; GHIROTTI, L.; COSTANTINI, M. Clinical ethics consultation among Italian ethics committee: A mixed method study. **PLoS One**, v. 14, n. 12, p. e0226710, 2019.

SILVA, R. E. D.; SALLAS, J.; NOVAES, L. C. G.; GUILHEME, D. B. Desafios na condução de pesquisas sobre a COVID-19 envolvendo seres humanos no Brasil. **Comun. ciênc. Saúde**, v. 31, Suppl 1, p. 48-60, 2020.

THE NATIONAL COMMISSION FOR THE PROTECTION OF HUMAN SUBJECTS OF BIOMEDICAL AND BEHAVIORAL RESEARCH. **Belmont Report**: ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research, 18 abr. 1979. [Internet]. Bethesda: Office of Human Subject Research:

1978. Disponível em: <http://ohsr.od.nih.gov/guidelines/belmont.html>. Acesso em: 5 mai. 2021.

WORLD MEDICAL ASSOCIATION. **Declaration of Helsinki**. Ethical principles for medical research involving human subjects. [Internet]. [1964-2013] Disponível em: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/17c.pdf>. Acesso em: 3 mai. 2021.

BIOSSEGURANÇA: A IMPORTÂNCIA DA ATUALIZAÇÃO DE PERITOS PARA O ENFRENTAMENTO DA COVID-19

Data de aceite: 16/09/2021

Nadir Francisca Sant'Anna

Doutora em Ciências -IBCCF/ UFRJ; Pós-Doutorado em Ciências e Tecnologias da Inclusão pela UFF, Professora - UENF; Professora - FAMESC-BJI.

Rafael Gomes Corrêa Silva

Graduação em Odontologia pela Faculdade de Odontologia de Campos
Especialista em Ortodontia pela UNICASTELO/SP
Mestre em Ortodontia pela UMESSP
Coordenador do Curso de Odontologia do UNIFLU

Rubya Ignês Vilela de Andrade Silva

Graduada em Direito – UNIG

Carla Teixeira de Rezende

Graduada em Arquitetura, Especialista em perícia Ambiental e Documentoscopia. Perita Judicial

Evandro Mário Lorens

Mestre em Ciência da Informação – UnB

RESUMO: Peritos são especialistas de diferentes áreas do conhecimento que assumem a responsabilidade de interpretação de evidências com embasamento científico. Esses profissionais buscam a verdade dos fatos que investigam, de modo isento e imparcial. Segundo o *Artigo 5º da Lei 12030/2009*: são peritos de natureza criminal os peritos criminais, peritos médico-legistas e peritos odontologistas com formação

superior específica detalhada em regulamento, de acordo com a necessidade de cada órgão e por área de atuação profissional. Uma vez que é especializado em encontrar provas no local do crime e fazer a análise científica dos vestígios de delitos, torna-se extremamente exposto a doenças como os profissionais de saúde, com o agravante de não poderem submeter as provas a qualquer tipo de procedimento que possa alterá-las. Por isso, esse trabalho de pesquisa bibliográfica visa atualizar esses profissionais sobre métodos de biossegurança contra a contaminação pelo SARS-CoV-2 em suas condições singulares de trabalho.

PALAVRAS-CHAVE: Perícia criminal, COVID-19, Biossegurança

BIOSAFETY: THE IMPORTANCE OF EXPERT UPDATE TO TACKLE COVID-19

ABSTRACT: Experts are specialists from different areas of knowledge who assume the responsibility for interpreting evidence with a scientific basis. These professionals seek the truth of the facts they investigate, in an impartial and impartial way. According to Article 5 of Law 12030/2009: criminal experts, forensic experts and forensic dentists with specific higher education detailed in regulation, according to the need of each body and by area of professional practice, are criminal experts. Since it is specialized in finding evidence at the crime scene and carrying out the scientific analysis of the traces of crimes, it becomes extremely exposed to diseases such as health professionals, with the aggravation of not being able to submit

the evidence to any type of procedure that can change them. Therefore, this bibliographic research work aims to update these professionals on biosafety methods against SARS-CoV-2 contamination in their unique working conditions.

KEYWORDS: Criminal expertise, COVID-19, Biosafety

CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Desde março de 2020, muitos países, como o Brasil, vêm sofrendo com a pandemia causada pela COVID-19, que encontrou o sistema de saúde do mundo inteiro despreparado para a disseminação tão rápida de uma doença totalmente desconhecida e com taxas de internação e letalidade relevantes. A Organização Mundial de Saúde⁽¹⁾ tem atualizado diariamente os dados sobre a dispersão da doença, tratamentos e medidas de prevenção.

No Brasil, as instituições públicas, nesse momento, precisam trabalhar de forma colaborativa a fim de que seja cumprida a Constituição da República Federativa do Brasil de 1988⁽²⁾ que determina:

“Art. 1º - a República Federativa do Brasil formada pela união indissolúvel dos Estados e Municípios e do Distrito Federal, constitui-se em Estado Democrático de Direito e tem como fundamentos: II- a cidadania; III- a dignidade da pessoa humana;

Art. 23 – II- é competência comum da União, dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios: I- zelar pela guarda da Constituição, das leis e das instituições democráticas e conservar o patrimônio público; II- cuidar da saúde e assistência pública, da proteção e garantia das pessoas portadoras de deficiência”; Art. 196, que “a saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação”.

Medidas de prevenção vem sendo seguidas no Brasil com base nos relatórios da OMS (Organização Mundial de Saúde)⁽³⁾, notas técnicas da ANVISA (Agência Nacional de Segurança Sanitária)⁽⁴⁾ e orientações divulgadas no site do Ministério da Saúde⁽⁵⁾. As publicações estão voltadas principalmente para prevenção e vigilância epidemiológica das infecções pelo SARS-CoV-2 (vírus causador da COVID-19) nos serviços de saúde, informes sobre vacinação e orientações para a população em geral. As precauções tomadas pela área de saúde associadas a vacinação em massa de seus profissionais e população em geral, visam diminuir o número de internações e mortes no país pela COVID-19.

Segundo a Medscape⁽⁶⁾, com base em dados divulgados pelo Consórcio de Veículos de Imprensa obtidos junto as secretarias estaduais de saúde, na manhã de 16 de julho de 2021 o Brasil somava 19.261.741 diagnósticos confirmados de infecção e 539.050 óbitos causados pela COVID-19. Todavia, o número de infectados no país pode ser bem maior do que os registrados oficialmente, tendo em vista que muitas pessoas que contraem a

COVID-19 permanecem assintomáticas ou apresentam sintomas leves não procurando o sistema de saúde. Dessa forma não são testadas e esses casos acabam não sendo contabilizados. O baixo número de testados representa uma grande desvantagem no controle da disseminação do vírus e favorece o aparecimento de variantes cada vez mais infectivas e resistentes aos anticorpos estimulados tanto pelas vacinas, como pela contaminação com as variantes iniciais e causam novas ondas da doença⁽⁷⁾.

Várias interações entre diferentes instituições de pesquisa, nacionais e internacionais, de diversas áreas do conhecimento, vêm se estabelecendo no sentido de unir expertises e infraestrutura no combate à doença. Muitas áreas onde seus profissionais estão expostos a um alto risco de contágio, tornam-se necessárias atualizações permanentes sobre as formas de transmissão do vírus, aumento da capacidade infectiva das novas variantes e os cuidados a serem tomados com relação a elas. Assim, poderão se proteger adequadamente e contribuir para a diminuição da circulação do vírus, ponto fundamental para o controle da epidemia no país. Uma delas é a área forense. Seus profissionais são extremamente expostos e necessitam, em todas as instâncias, de treinamento contínuo para atualização de medidas preventivas.

A perícia criminal trabalha tanto a serviço da Justiça como da Cidadania, interagindo com objetos e locais de crimes de diversas naturezas. É responsável pela análise e identificação de cadáveres e busca e apreensão de vestígios, o que expõe esses profissionais não só ao contato com ambientes potencialmente infectados, como também impõe severas restrições à higienização dos materiais apreendidos, consideradas as questões de preservação de cadeia de custódia e inevitável degradação, por exemplo, de vestígios biológicos essenciais à análise pericial⁽⁸⁾.

Diversas ações parceiras têm ocorrido entre os operadores forenses e os diferentes ministérios e secretarias estaduais, com o propósito de diminuir os efeitos negativos causados pelo novo coronavírus. As parcerias vão desde o serviço de verificação de óbitos, passando pelo fornecimento de carros para remoção cadavérica, de equipamentos de proteção individual (EPI), sacos para coleta de cadáveres, caminhões frigoríficos para acomodação de vítimas da COVID-19 e viabilização de espaços para instalação de containers, como descrito no relatório de gestão de 2020 do Centro de Perícias Científicas Renato Chaves de Belém em 2020⁽⁹⁾.

Entretanto, mesmo nos procedimentos normais de análise forense, a biossegurança precisa evoluir para garantir a integridade física de seus profissionais, haja vista que as operações em locais de crime e de busca e apreensão exigem, muitas vezes, que os participantes estejam fisicamente próximos. Quanto à análise pericial de artefatos, uma vez que pode exigir exames em série por diferentes especialistas, sugere-se que o risco de transmissão da doença seja elevado. Portanto, nos propomos, nesse capítulo, a fazer uma revisão crítica sobre o assunto, buscando contribuir para a atualização de protocolos de

biossegurança anticontágio para esses profissionais, frente as novas variantes do SARS-COV-2.

METODOLOGIA

Esse trabalho consiste em uma pesquisa bibliográfica de caráter explicativo⁽¹⁰⁾. Além de registrar os riscos do desenvolvimento do trabalho pericial frente a epidemia causada pela COVID-19 no Brasil, buscamos analisar, classificar e interpretar os dados obtidos em trabalhos publicados nas bases CAPES, Scielo, PubMed Web of Science, sites da OMS, Ministério da Saúde, Ministério da Justiça e de Secretarias de Segurança de diferentes Estados da Federação. Desse modo, além dos dados científicos sobre a COVID-19, identificamos as principais fragilidades do trabalho pericial e com base nesses dados buscamos fornecer a esses profissionais informações que tornem o desenvolvimento de seu trabalho ainda mais seguro.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Infecções Virais e a COVID-19

As viroses são responsáveis por cerca de 60% das infecções humanas e a disponibilidade de vacinas seguras e eficazes contra a enorme variedade de vírus que surgem além do oferecimento de medicamentos para seu tratamento sempre foi limitado⁽¹¹⁾. A rapidez com que vírus patogênicos surgem, causando doenças infecciosas, ainda hoje, é uma ameaça à saúde pública global. “Embora muitos fatores para impulsionar o surgimento de vírus tenham sido sugeridos, prever novos surtos de doenças virais emergentes é difícil”⁽¹²⁾.

Os vírus podem ser dispersos facilmente pelo ar via aerossóis que possuem diferentes tamanhos. As gotículas maiores, como são mais pesadas, precipitam de forma rápida sobre as superfícies, mas as menores podem permanecer em suspensão por longos períodos. Verificou-se que, em condições laboratoriais, quando não há nenhum movimento de ar, uma partícula de 100 nm de diâmetro, demora 10 segundos para cair de cerca de 3 m de altura, enquanto que as que possuem entre 10-40 nm levariam entre 1-17 min para fazerem o mesmo percurso. Em condições normais, o tempo de suspensão e a distância de dispersão é altamente influenciado pelo fluxo de ar e pela turbulência do mesmo^(13,14).

A aerossolização dos vírus que infectam o trato respiratório ocorre por atos simples como o falar. A quantidade de vírus expelido aumenta com a quantidade de aerossóis emitidos. Espirros e tosse propiciam a eliminação de quantidades ainda maiores de aerossóis. Nessas circunstâncias, partículas menores que as emitidas durante a fala e com maior pressão são liberadas e projetadas à distâncias maiores, sendo, portanto,

formas de eliminação de maior quantidade de vírus e, conseqüentemente, de disseminação mais rápida das doenças causadas por eles^(15,16,17). Essas descobertas, que começaram na década de 1930 e foram consolidadas na década de 1960⁽¹⁸⁾, têm sido de extrema importância para a prevenção de doenças, sendo utilizadas, até hoje, como base para estratégias de controle de liberação de carga viral em diversas situações.

Após a emissão de aerossóis, a água contida neles evapora. O tempo que leva para que essa evaporação ocorra depende de diferentes fatores como: o tamanho das partículas; a umidade relativa do ar; e da temperatura ambiente. Quando a água evapora, sobram partículas residuais, conhecidas como “núcleo das gotículas”, que podem conter material orgânico, inorgânico e agentes causadores de doenças, dentre os quais podemos citar os vírus. Quando esses agentes infecciosos não sofrem danos durante o processo de secagem das gotículas de aerossóis, as partículas residuais são potencialmente infecciosas⁽¹⁹⁾. Por outro lado, se essas partículas forem aspiradas imediatamente após sua liberação ou permanecerem em suspensão por algum tempo, se inaladas por um organismo suscetível ao agente patogênico, são poderosos veículos de infecção^(20, 21, 22 e 23).

As infecções respiratórias agudas, principalmente as que acometem as porções inferiores do trato respiratório, são a principal causa, no mundo, de morbidade e mortalidade, causando mais de 4 milhões mortes anuais. Embora as infecções bacterianas das vias respiratórias sejam as mais comuns, as que acometem o trato respiratório inferior são, em sua maioria, causadas por vírus ou por coinfeções vírus/bactéria e todas são prioritariamente transmitidas, por pacientes infectados, através de bioaerossóis^(24,25).

A COVID-19 tem como agente etiológico o vírus SARS-CoV-2 pertencente ao gênero Betacoronavirus, subgênero Sarbecovirus, espécie Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus relacionado à síndrome respiratória aguda. Sua classificação foi realizada pelo “International Committee on Taxonomy of Viruses” (ICTV) que levou em consideração, principalmente, características moleculares e filogenéticas e não a doença que causa. O novo vírus SARS-CoV-2, é um agente infeccioso transmitido principalmente entre pessoas através de gotículas respiratórias, conhecidas como bioaerossóis, emitidas por pessoas infectadas^(26,27). Essas podem entrar no organismo pela boca, nariz e olhos, tanto por inalação ou infecção direta por bioaerossóis como pelo contato com superfícies contaminadas onde o vírus se encontre viável⁽²⁸⁾.

O SARS-CoV-2 tem formato esférico com 80 a 120nm de diâmetro e possui um envelope externo que confere maior proteção ao seu genoma composto por RNA. Esse RNA é de fita simples, não segmentada, que codifica para 4 tipos proteicos principais: a glicoproteína espicular (S); a proteína do envelope (E); a glicoproteína da membrana (M); e proteína do nucleocapsídeo (N). Os coronavírus, nas células humanas, utilizam a proteína S como ligante ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2). Após se ligarem à células que apresentam esse receptor, conseguem penetrar em seu

citoplasma. Ao liberarem seu RNA, fazem com que essas células produzam novas cópias virais além de fazerem com que essas células se tornem alvo do sistema imunológico. Por isso, a proteína S é utilizada como alvo na confecção de vacinas. Elas estimulam o sistema imunológico a produzir anticorpos que neutralizam as partículas virais impedindo que elas se liguem às células⁽²⁹⁾.

Variantes do SARS-CoV-2

Desde o aparecimento do SARS-CoV-2, o controle das sequências genômicas estão sendo compartilhados entre todos os países, quase em tempo real, permitindo o acompanhamento da evolução do vírus e da pandemia⁽³⁰⁾. O sequenciamento genômico permite não só a identificação de variantes do SARS-CoV-2 como a detecção de mudanças nas propriedades virais. Nem todas as mutações causam preocupação, pois quando oferecem desvantagens para o vírus os levam rapidamente a eliminação. Entretanto, o sequenciamento é o único mecanismo que permite a identificação de aquisição ou perda de vantagens para o vírus com relação à sua capacidade de transmissibilidade e antigenicidade. Mutações que afetem o fenótipo antigênico do SARS-CoV-2 podem permitir que ele escape à imunidade anteriormente conferida tanto por infecções naturais como pela vacinação. O monitoramento das alterações genômicas do vírus também são fundamentais para o acompanhamento de seu reconhecimento pelo sistema imunológico de vacinados, permitindo intervenções rápidas na composição das vacinas, caso a segurança das mesmas seja comprometida por alguma variante.

Como a proteína *spike* é a mediadora da ligação entre o vírus e a células do hospedeiro humano, mutações que alterem essa proteína precisam ser rapidamente identificadas e a eficácia dos anticorpos neutralizantes contra elas deve ser rapidamente testada⁽³¹⁾. Infelizmente, já existem evidências de alterações da antigenicidade da proteína *spike* do SARS-CoV-2 que afetam a imunidade mediada por anticorpos induzidos por vacinas⁽³²⁾.

Biossegurança

De acordo com a OMS a biossegurança atua em dois contextos. O primeiro deles denominado pela OMS como “Biosafety”, refere-se aos “princípios de contenção, tecnologias e práticas implementadas para prevenir a exposição não intencional a patógenos e toxinas, ou sua liberação acidental. Nas pesquisas sobre as gripes, por exemplo, e no desenvolvimento e produção de produtos das mesmas, a biossegurança trabalha visando diminuir riscos de acidentes que possam afetar trabalhadores que lidam com material infectado, bem como pessoas que estejam no seu entorno. Dessa forma, buscam adequar instalações, equipamentos e sistemas de descontaminação de resíduos, para o desenvolvimento desse trabalho de forma segura. No segundo contexto, “Biosecurity”, a biossegurança trata de medidas institucionais e de segurança destinadas a prevenção de

perda, roubo, uso indevido, desvio ou liberação intencional de patógenos e toxinas⁽³³⁾.

Normas de Biossegurança “Biosafety”

Em nível mundial, entidades oficiais, empresas, trabalhadores e suas organizações estão sendo desafiados nesse momento a garantirem proteção e saúde no trabalho, de modo que seja possível o retorno às atividades laborais da forma mais segura possível para todos os envolvidos. No dia 15 de dezembro de 2020, a ISO (International Organization for Standardization), através da Comissão Técnica ISO/TC 283, publicou o ISO/PAS 45005 (*Occupational health and safety management - General guidelines for safe working during the COVID-19 pandemic*). O documento foi elaborado por especialistas na área da Segurança e Saúde do Trabalho de 26 países, sendo aprovada por unanimidade pelos 80 países membros da ISO/TC283. O guia ajuda as organizações a desenvolverem um plano de contingência que responda, de forma rápida, as variações de níveis de risco associada a mudança a curto prazo das ações operacionais⁽³⁴⁾.

Nos laboratórios que trabalham com o SARS-CoV-2 ou com material potencialmente contaminado, segundo a OMS e a Anvisa, todos os procedimentos devem ser realizados com base na avaliação inicial do risco biológico. A classificação é feita em níveis de risco biológico I, II e III. No caso de material potencialmente contaminado, o trabalho deve ser desenvolvido por pessoal com capacitação comprovada. O manuseio das amostras, antes da inativação viral, deve ocorrer em gabinetes de segurança biológica (BSC) ou dispositivos de contenção primária. O trabalho laboratorial de diagnóstico não propagativo, como o sequenciamento e amplificação do ácido nucleico [NAAT]), deve ser conduzido em instalações com Nível de Biossegurança 2 (BSL-2). Testes de diagnóstico rápido de detecção de antígeno (Ag-RDTs), após avaliação de risco adequada e com cumprimento das precauções em vigor, podem ser realizados em uma bancada sem o emprego de BSC. Porém o trabalho de propagação viral ou ensaios de neutralização devem ser realizados com medidas de controle BSL/3, necessitando de um laboratório especial com fluxo de ar direcional invertido (para dentro). A desinfecção do ambiente, equipamentos e instrumental e material de consumo utilizados, deve ser feita com substâncias que possuam efetividade comprovada^(35,36).

A Biossegurança na Perícia Criminal

Nos dois contextos de biossegurança, a perícia forense está diretamente envolvida e seus profissionais significativamente expostos. O maior problema na segurança desses profissionais está relacionado, principalmente, ao momento de coleta do material.

Existem, tanto em nível federal como estaduais, normas de procedimento operacional padrão⁽³⁷⁾, como existem hoje na área de saúde. Todavia, em relação à COVID-19, causada por vírus novo, que se espalha com extrema facilidade e tem sofrido mutações de forma tão rápida como se difunde, alguns pontos dessas normas, em curto espaço de tempo, podem

se tornar insuficientes. Por isso, esses profissionais merecem uma atenção especial com recebimento de atualizações frequentes das normas de proteção, como ocorre na área de saúde.

Peculiaridades Perícia Forense e sugestões de cuidados adicionais

Mesmo com todas as orientações para proteção descritas nos documentos disponibilizados atualmente aos peritos, a forma de disseminação e capacidade infectiva do SARS-CoV-2 tem sofrido mudanças muito rápidas e a proteção das vacinas contra algumas das novas variantes vem diminuindo consideravelmente. Por isso, as recomendações do CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) dos Estados Unidos para autópsia de cadáveres, suspeitos ou confirmados como acometidos pela Covid-19, que segundo a Medscape foram replicadas pelo Ministério da Saúde do Brasil, sugere que, nesses casos, autópsias não sejam feitas ou ocorram em local com segurança BSL/3. Entretanto, esse tipo de sala de autópsia não existe no Brasil nem em nenhum país da América Latina. Uma proposta alternativa à convencional seria a realização de autópsias minimamente invasivas (AMI). Nesse tipo de autópsia, fragmentos de tecidos são obtidos por punção aspirativa e guiados por ultrassonografia e/ou tomografia computadorizada (TC). Os aspirados teciduais e líquidos, são enviados para laboratórios de anatomia patológica, de toxicologia e de biologia molecular, onde são inativados para que possa ser dado prosseguimento aos exames. Esse tipo de técnica foi utilizada durante o surto de febre amarela em São Paulo¹ e, entre outras estratégias, possibilitou que a origem do surto fosse determinada por biologia molecular^(38,39,40).

A odontologia forense utiliza o conhecimento odontológico para auxiliar o sistema de justiça e trabalha com estruturas orais e para-orais de indivíduos falecidos. É uma área de grande importância para a identificação humana, principalmente em corpos carbonizados, cujas características faciais e as impressões digitais tenham sido completamente destruídas. Como já confirmado, cadáveres podem disseminar infecção como a COVID-19 por meio do contato com aerossóis e fluidos liberados por esses. Por outro lado, esse tipo de análise requer a utilização de ferramentas pontiagudas e cortantes o que aumenta o risco de acidentes para os profissionais durante o procedimento. O arquivamento dos achados nesses exames, de um modo geral, é feito de forma digital, o que demanda a utilização de máquinas fotográficas durante o procedimento. Portanto, o manuseio desses equipamentos digitais durante a realização de autópsia dentária, pode representar mais uma fonte de disseminação viral^(41,42,43,44). Na falta de salas com nível de biossegurança III, o mais recomendado seria que esse trabalho fosse realizado através de TC.

Com relação às avaliações do encéfalo, sabe-se que o SARS-CoV-2 é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e causar comprometimento importante nessa região⁽⁴⁵⁾, tornando-o um reservatório potencial do vírus. Todavia, para acessá-lo, faz-se necessária a utilização de serra mortuária padrão, bem como de craniótomo cirúrgico.

Esses equipamentos geram a emissão de material particulado do tipo aerossol onde, além de microfragmentos ósseos, podem estar contidos fluidos corporais infectados, como líquido cefaloraquidiano e sangue. Contudo, mesmo durante a pandemia pela (COVID-19), ainda há necessidade de se dar continuidade ao processo de autópsia, principalmente no contexto das investigações médico-legais. Até a presente data não existe certeza do tempo exato de viabilidade viral em cadáveres humanos, mas sabe-se que aerossóis de corpos infectados podem representar um grande risco para médicos legistas e demais profissionais que os manipulam. Portanto, parece ser prudente considerar a implementação de segurança adicional durante os procedimentos post-mortem. Nesses casos, câmaras de acrílico e principalmente de plástico, já utilizadas com sucesso na diminuição de dispersão de aerossóis em pacientes com COVID-19 que necessitam de intubação e extubação, poderiam representar uma alternativa, associado a EPIs de nível de segurança III⁽⁴⁶⁾.

Outro problema enfrentado pela perícia é a impossibilidade de descontaminação da prova. Foi demonstrada a diminuição da viabilidade do vírus após evaporação da água e observado, por análise de transcrição reversa-PCR (RT-PCR) após um período de mais de três semanas, que pode ser detectada a presença do RNA do SARS-CoV-2 em superfícies inanimadas, mas poucas vezes vírus viáveis foram detectados. Portanto, é aconselhável o acondicionamento de provas por um período de tempo maior que três semanas, visando a diminuição da contaminação viral. Entretanto, é importante ressaltar que a viabilidade do SARS-CoV-2 depende da superfície contaminada. Vírus viáveis persistiram mais tempo em máscaras cirúrgicas e no aço inoxidável. Porém, nessas superfícies foi observada uma redução de 99,9% da viabilidade após 122 h na máscara e 114 h, no aço inoxidável. Em tecidos de poliéster, foi verificada uma redução de 99,9% de viabilidade em 2,5 h. O RNA em todas as superfícies exibiu uma redução de 1 log na recuperação do número de cópias do genoma ao longo de 21 dias. Outra observação importante, é que o SARS-CoV-2 parece ser mais estável em superfícies hidrofóbicas não porosas. Se mostra altamente estável quando em superfícies secas, com redução de apenas 1 log na recuperação em 3 semanas e em nenhum ensaio demonstrou dependência da quantidade viral para se manter estável. O esperado seria que os níveis em superfícies variáveis fossem indetectáveis em 2 dias. Contudo, embora esse RNA seja detectável, isso não significa a existência de vírus viáveis nessas superfícies. Mas pelos resultados obtidos, 21 dias seria o tempo mínimo mais seguro para o manuseio de material que não pode ser descontaminado. Ressaltamos que a desinfecção frequente dos locais de trabalho, equipamentos e das mãos, não pode ser esquecida⁽⁴⁷⁾.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O trabalho pericial, ao nosso ver, apresenta um alto risco de contágio pelo SARS-

CoV-2, com a desvantagem de não poder descontaminar o material manuseado, como objetos caracterizados como vestígios de crimes. Outra fragilidade percebida foi o fato do profissional ter que se deslocar ao local do crime e manusear vestígios e corpos sem saber se estes estão ou não contaminados. Muitas vezes o perito fica exposto ao tempo por várias horas, pode ter seu EPI molhado e conseqüentemente perdendo sua eficácia. Por outro lado, a necessidade de utilização de equipamentos caros e frágeis no campo impede sua desinfecção frequente. Portanto, a atenção desses e com esses profissionais deve ser redobrada. Não apenas como cidadãos, mas como guardiães da sociedade e pesquisadores, que, por exemplo, na área de medicina legal, foram responsáveis por inúmeras descobertas sobre o acometimento sistêmico da COVID-19. É fundamental que sejam apoiados com apresentação de soluções que vão desde a aquisição de maior quantidade de material permanente, como capelas de exaustão de gases e fluxo laminar, até a construção de salas com nível de segurança BSL/3 para o manuseio seguro de corpos, o que não apenas garantirá o direito à preservação de suas vidas, como agilidade do processo investigativo. Mas não existem apenas alternativas caras nem demoradas. A segurança pode ser aumentada com coberturas plásticas ou de acrílico nas necropsias, utilização de filmes plásticos para o revestimento dos equipamentos como máquinas fotográficas, celulares e oculares de microscópios que permitam troca e/ou higienização mais frequente, redução do número de profissionais acomodados em salas e, principalmente, viaturas (o ideal são dois por viatura), circulação das mesmas sempre com todos os vidros abertos, utilização de máscaras PFF2 bem ajustadas ao rosto, com máscara cirúrgica por cima, aumentando o número de camadas de filtragem do ar, desinfecção frequente de viaturas e equipamentos obrigatórios de proteção ocular.

Ainda não há previsão para o fim da pandemia nem para os efeitos causados por ela. Inúmeros fatores vêm contribuindo para isso, como a morosidade no processo de vacinação mundial, movimentos anti-vacina, a falta de campanhas maciças para proteção correta e a falta de consciência social. Todos esses fatores associados têm permitido o avanço rápido da doença e como consequência o aparecimento de novas variantes. Por outro lado, mitos como: “quem já teve a doença ou foi vacinado está imunizado” ou “só idosos ou quem tem comorbidade será hospitalizado ou morrerá de COVID-19”, vêm contribuindo para a demora no controle da doença.

O desconhecimento da contaminação via ocular por aerossóis também tem sido outro problema no controle da disseminação do vírus. No caso de diligências feitas por peritos, onde a dificuldade de manter distanciamento adequado de outras pessoas no local do crime ou mesmo no confronto corporal que possa vir a ocorrer, a utilização de “face shields” pode não ser possível e, nesses casos, óculos de proteção seriam mais adequados e sempre necessários. O trabalho para a proteção com capacitação permanente de multiplicadores de informação e orientação, será árduo nesse momento, mas fundamental,

como tem ocorrido na área da saúde.

Para vencer a COVID-19 precisamos de paciência, disciplina e conhecimento.

REFERÊNCIAS

- 1 - WHO – **Atualizações sobre a COVID-19**. Disponível em QUEM | Organização Mundial da Saúde (who.int). Acesso em 28 de julho de 2021.
- 2 - BRASIL 1988 - **Constituição da República Federativa do Brasil de 1988**. Disponível em: Constituição (planalto.gov.br). Acesso em 28 de julho de 2021.
- 3 - WHO – **Relatórios Mundiais de saúde**. Disponível em OMS | Publicações da OMS (who.int). Acesso em 28 de julho de 2021.
- 4 - BRASIL – Anvisa – **Notas técnicas**. Disponível em Página inicial – Português (Brasil) (www.gov.br). Acesso em 8 de julho de 2021.
- 5 - BRASIL – Ministério da Saúde. **Informações sobre a COVID-19**. Disponível em: Informações Covid-19 – Português (Brasil) (www.gov.br). Acesso em 28 de julho de 2021.
- 6 - MEDSCAPE – **Covid-19: Resumo da Semana (10 a 16 de julho)**. Disponível em Covid-19: Resumo da Semana (10 a 16 de julho) (medscape.com). Acesso em 28 de julho 2021.
- 7 - Flávia Bulegon Pilecco; Carolina Gomes Coelho; Qeren Hapuk Rodrigues Ferreira Fernandes; Ismael Henrique Silveira; Júlia Moreira Pescarini; Naiá Ortelan; Lígia Gabrielli; Estela M. L. Aquino; Maurício Lima Barreto. **O efeito da testagem laboratorial nos indicadores de acompanhamento da COVID-19: uma análise dos 50 países com maior número de casos**. *Epidemiol. Serv. Saúde* 30 (2), 2021, <https://doi.org/10.1590/S1679-49742021000200002>.
- 8 - BRASIL – Ministério da Justiça – **Perícia Criminal**. Acesso à Informação - Capa – Português (Brasil) (www.gov.br). Acesso em 28 de julho de 2021.
- 9 - PERÍCIA do PARÁ. **Relatório de Gestão 2020 do Centro de Pesquisas Científicas Renato Chaves** Disponível em: <https://www.cpc.pa.gov.br/wp-content/uploads/Relatório-de-Gestão-2020.pdf>. Acesso em: 28 de julho de 2021.
- 10 - PINTO, C.R.J. **Ciências Humanas Pesquisa e Método**. Ed. Livraria Virt da UFRGS. 2008, ISBN: 9788538600060. 1ª Edição, pp 148.
- 11 - HORSFALL, F. L., Jr., **General principles and historical aspects, in Viral and Rickettsial Infections of Man**, Horsfall, F. L., Jr., and Tamm, I., Eds., Lippincott, New York, 1965.
- 12 - ARTIKA, I. M., WIYATNO, A., & MA'ROEF, C. N. (2020). **Pathogenic viruses: Molecular detection and characterization**. *Infection, Genetics and Evolution*, 104215. doi:10.1016/j.meegid.2020.104215.
- 13 - GUYTON, A. C., **Analysis of respiratory patterns in laboratory animals**, *Am. J. Physiol.*, 150, 78, 1947.

- 14- KNIGHT, V., **Airborne transmission and pulmonary deposition of respiratory viruses**, in *Viral and Mycoplasma Infections of the Respiratory Tract*, Knight, V., Ed., Lea & Febiger, Philadelphia, 1973.
- 15- GERONE, P. J., COUCH, R. B., KEEFER, G. V., DOUGLAS, R. G., DERRENBACHER, E. B., AND KNIGHT, V., **Assessment of experimental and natural viral aerosols**, *Bacteriol. Rev.*, 30, 576, 1966.
- 16- WINKLER, K. C., **The scope of aerobiology, in Airborne Transmission and Airborne Infection**, Hers, J. F. Ph. and Winkler, K. C., Eds., John Wiley & Sons, New York, 1973.
- 17- WELLS, W. F. AND STONE, W. R., **An airborne infection study. II. Droplets and droplet nuclei**, *Am. J. Hyg.*, 20, 611, 1934.
- 18- SATTAR, S. A., IJAZ, M. K., & GERBA, C. P. (1987). **Spread of viral infections by aerosols. Critical Reviews in Environmental Control**, 17(2), 89–131. doi:10.1080/10643388709388331.
- 19- WELLS, W. F. AND STONE, W. R., **An airborne infection study. II. Droplets and droplet nuclei**, *Am. J. Hyg.*, 20, 611, 1934.
- 20- BRAIN, J. D. AND VALBERG, P. A., **Deposition of aerosol in the respiratory tract**, *Am. Rev. Resp. Dis.*, 120, 1325, 1979.
- 21- HATCH, T. F., **Distribution and deposition of inhaled particles in the respiratory tract**, *Bact. Rev.*, 25, 237, 1961.
- 22- STUART, B. O., **Deposition of inhaled aerosols**, *Arch. Intern. Med.*, 131, 60, 1973.
- 23- TESHIMA, T., ISAWA, T., HIRANO, T., EBINA, A., AND KONNO, K., **Measurement of aerosol size and its effect on inhaled deposition patterns in the lungs**, *Jpn. J. Nucl. Med.*, 18, 449, 1981.
- 24- GBD 2016 **Lower Respiratory Infection Collaborators: Estimates of the global, regional and national morbidity, mortality and aetiologies of lower respiratory infections** in 195 countries, 1990–2016: A systematic analysis for the global burden of disease study. 2016. *Lancet Infect Dis.* 2018; 18:1191–1210.
- 25- JAMES B. FINK, STEPHAN EHRMANN, JIE LI, PATRICIA DAILEY, PAUL MCKIERNAN, CHANTAL DARQUENNE, ANDREW R. MARTIN, BARBARA ROTHEN-RUTISHAUSER, PHILIP J. KUEHL, SABINE HÄUSSERMANN, RONAN MACLOUGHLIN, GERALD C. SMALDONE, BERNHARD MUELLINGER, TIMOTHY E. CORCORAN, AND RAJIV DHAND. **Reducing Aerosol-Related Risk of Transmission in the Era of COVID-19: An Interim Guidance Endorsed by the International Society of Aerosols in Medicine**. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*. Dec 2020. 300-304. <http://doi.org/10.1089/jamp.2020.1615>.
- 26- ONG SWX, TAN YK, CHIA PY, LEE TH, NG OT, SU M, WONG Y, AND MARIMUTHU K: **Air, surface environmental, and personal protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (sars-cov-2) from a symptomatic patient**. *JAMA*. 2020;323:1610–1612.
- 27- LI Q, GUAN X, WU P, WANG X, ZHOU L, TONG Y, REN R, LEUNG KSM, LAU EH, WONG JY, XING X, XIANG N, WU Y, LI C, CHEN Q, LE D, LIU T, ZHAO J, LIU M, TU W, CHEN C, JIN L, YAN R, WANG Q, ZHOU S, WANG R, LIU H, LUO Y, LIU Y, SHAO G, LI H, TAO Z, SHI G, LAM TTY, WU JT, GAO GF, COWLING BJ, YANG B, LEUNG GM, AND FING Z: **Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia**. *N Engl J Med.* 2020;382: 1199–1207.

- 28- VAN DOREMALEN N, BUSHMAKER T, MORRIS DH, MORRIS DH, HOLBROOK MG, GAMBLE A, WILLIAMSON BN, TAMIN A, HARCOURT JL, THORNBURG NJ, GERBER SI, LLOYD-SMITH, DE WIT E, AND MUNSTER VJ: **Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1**. *N Engl J Med*. 2020;382: 1564 -1567.
- 29- KHALIL, O. A. K., & KHALIL, S. DA S. (2020). **SARS-CoV-2: taxonomia, origem e constituição**. *Revista De Medicina*, 99(5), 473-479. <https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v99i5p473-479>.
- 30- HARVEY, W.T., CARABELLI, A.M., Jackson, B. *et al*. **SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape**. *Nat Rev Microbiol* **19**, 409–424 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00573-0>.
- 31- DAI, L. & GAO, G. F. Viral targets for vaccines against COVID-19. *Nat. Rev. Immunol.* **21**, 73–82 (2021).
- 32- MCCALLUM, M.; BASSI, J.; DE MARCO, A.; CHEN, A.; WALLS, A.C.; DI IULIO, J.; TORTORICI, M.A.; NAVARRO, M.J.; SILACCI-FREGNI, C.; SALIBA, C.; SPROUSE, K.R.; AGOSTINI, M.; PINTO, D.; CULAP, K.; BIANCHI, S.; JACONI, S.; CAMERONI, E.; BOWEN, J.E.; TILLES, S.W.; PIZZUTO, M.S.; GUASTALLA, S.B.; BONA, G.; PELLANDA, A.F.; GARZONI, C.; VAN VOORHIS, L.C.; ROSEN, L.E.; SNELL, G.; TELENTI, A.; VIRGIN, H.W.; PICCOLI, L.; CORTI, D.; VEESLER, D. **SARS-CoV-2 immune evasion by the B.1.427/B.1.429 variant of concern**. *Science* 01 Jul 2021; DOI: 10.1126/science.abi7994. Disponível em: SARS-CoV-2 immune evasion by the B.1.427/B.1.429 variant of concern | Science (sciencemag.org). Acessado em 28 de julho de 2021.
- 33- WHO – **Biosecurity and Biosafety**. Disponível em: BiosecurityandBio safety_EN_20Mar2018.pdf (who.int). Acesso em 28 de julho de 2021.
- 34- ISO – **Occupational health and safety management**, Disponível em: ISO/PAS 45005:2020(en), Occupational health and safety management — General guidelines for safe working during the COVID-19 pandemic. Acesso em 28 de julho de 2021.
- 35- WHO - **Laboratory biosafety guidance related to coronavirus disease (COVID-19): Interim guidance, 28 January 2021**. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-WPE-GIH-2021.1>. Acesso em 28 de julho de 2021.
- 36- BRASIL - ANVISA - **Nota Técnica nº 07/2020**. Disponível em https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/notas-tecnicas/nota-tecnica-gvims_ggtes_anvisa-04_2020-25-02-para-o-site.pdf. Acesso em 28 de julho de 2021.
- 37- BRASIL – Ministério da Justiça. **Procedimento padrão em perícia forense**. Disponível em: procedimento_operacional_padrao-pericia_criminal.pdf. Acesso em 28 de julho de 2021.
- 38- MEDSCAPE - **Autópsia minimamente invasiva: informações preciosas contra a Covid-19**. Disponível em Autopsy assessment of pediatric head injury: a proposal for aerosol mitigation during the COVID-19 pandemic (springer.com). Acesso em 28 de julho de 2021.
- 39- DUARTE-NETO AN, MONTEIRO RAA, JOHNSON J, ET AL. **Ultrasound-guided minimally invasive autopsy as a tool for rapid post-mortem diagnosis in the 2018 Sao Paulo yellow fever epidemic: Correlation with conventional autopsy**. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13(7):e0007625. Published 2019 Jul 22. doi:10.1371/journal.pntd.0007625
- 40- CUNHA, M.D.P., DUARTE-NETO, A.N., POUR, S.Z. ET AL. **Origin of the São Paulo Yellow Fever epidemic of 2017–2018 revealed through molecular epidemiological analysis of fatal cases**. *Sci*

Rep 9, 20418 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56650-1>

41- NEVES, I. S. R. das; SANTIAGO, A. P. de A. da C. e S.; SILVA, M. I. T. da.; OLIVEIRA, E. R. M. de. Palatine rugoscopy and its challenges in human identification: an integrative review. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 10, n. 4, p. e23810414090, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i4.14090. Disponível em: <https://www.rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/14090>. Acesso em: 28 jul. 2021.

42- AVON, SL. **Forensic odontology: the roles and responsibilities of the dentist**. J Can Dent Assoc 2004; 70: 453–458.

43- JOHNSON A, PAREKH U. **Mental health of forensic odontologists in Covid-19: An Indian perspective**. Medico-Legal Journal. 2021;89(1):31-33. doi:10.1177/0025817220965377

44- HEIT, O. F. **Autopsia odontolegal, riesgo potencial y nuevos estándares en tiempos de SARS-CoV-2**. Disponível em www.sadol.com.ar/images/PDF/RAOL_Vol_5_N9_Autopodontolegal_en_covid19_Heit.pdf. Acessado em 26 de julho de 2021.

45- MOREIRA RIVELLI, ÁLVARO, MARIA DE OLIVEIRA SPINDOLA, G., EDUARDA DA SILVA, L., & FERNANDES MOURÃO, M. (2021). **Encephalopathy and encephalitis due acute sars-cov-2 infection: case report**. Health and Society, 1(02).

46- LAOSUWAN, P., EARSAKUL, A., PANNANGPETCH, P., & SEREEYOTIN, J. (2020). Acrylic Box Versus Plastic Sheet Covering on Droplet Dispersal During Extubation in COVID-19 Patients. **Anesthesia and analgesia**, 131(2), e106–e108.

<https://doi.org/10.1213/ANE.000000000000493746>.

LIÇÕES DA PANDEMIA PARA UMA BIOÉTICA DA RESPONSABILIDADE

Data de aceite: 16/09/2021

Data de submissão: 31/07/2021

João Carlos de Aquino Almeida

Universidade Estadual do Norte Fluminense
Darcy Ribeiro - UENF
Campos dos Goytacazes - RJ
<http://lattes.cnpq.br/3061079332211219>

Daniel Marcio Amaral Ferreira do Valle

UniRedentor Afya
Itaperuna – RJ
<http://lattes.cnpq.br/1806087847487068>

Rafaela Batista Carvalho de Pina

Campos dos Goytacazes – RJ

RESUMO: Diante do cenário da pandemia da COVID-19, declarada no início de 2020, vemos transformações e manifestações das capacidades das ações humanas frente aos desafios impostos. A alta taxa de disseminação do vírus já é um fator preocupante, apresentando como agravante a crescente onda de *fake news* associadas ao tema, desde o uso de medicações e terapias sem comprovação científica até ao descrédito no desenvolvimento das vacinas, até o momento a única arma efetiva para impedir um desastre humanitário ainda maior. Devemos, então, lançar mão da Bioética e seus ensinamentos como ferramenta que nos esclarece e orienta às melhores formas de lidar com esse desafio atual e os próximos.

PALAVRAS-CHAVE: bioética, pandemia, jonas,

potter

LESSONS FROM THE PANDEMIC FOR A BIOETHICS OF RESPONSIBILITY

ABSTRACT: Against the scenario of the COVID-19 pandemic, declared at the beginning of 2020, we see transformations and manifestations of the capacities of human actions in the face of imposed challenges. The high rate of spread of the virus is already a worrying factor, aggravated by the growing wave of fake news associated with the topic, from the use of medications and therapies without scientific proof to the discredit in the development of vaccines, so far the only weapon effective to avert an even greater humanitarian disaster. We must, then, make use of Bioethics and its lessons as a tool that clarifies and guides us to the best ways to deal with this current challenge and the ones to come.

KEYWORDS: bioethics, pandemic, jonas, potter

1 | INTRODUÇÃO

Quando falamos em Pandemia nos referimos a um surto de doença que surge de maneira simultânea em várias localidades, podendo atingir, como temos visto no caso da Covid-19, vários países simultaneamente. A pandemia de gripe espanhola, no início do século XX, matou cerca de 20 a 50 milhões de pessoas, infectando um quinto da população mundial. Estima-se que essa pandemia tenha tirado a vida de mais pessoas em três meses do

que quatro anos de guerra ininterrupta, se a compararmos à perda de vidas da primeira guerra mundial. (SCHWARCZ; STARLING, 2020). Nos tempos atuais, com a facilidade de meios de transporte e a mobilidade que eles nos proporcionam, parece muito provável que uma doença que seja transmitida de pessoa a pessoa possa alcançar milhões de pessoas, situadas a distâncias consideráveis, em um curto espaço de tempo, dependendo das características de transmissão do patógenos em questão.

O SARS-CoV-2, vírus causador da Covid-19, não é o vírus com potencial pandêmico de maior letalidade, possuindo uma taxa de letalidade de 2 a 3%, o que é muito menor do que a letalidade de outros vírus como o SARS-CoV (10%), MERS-CoV (34,4-37%) e Ebola (50-63%), por exemplo. (ROYCHOUDHURY et al., 2020). Na verdade, em termos epidemiológicos, a baixa mortalidade e o grande número de casos assintomáticos ou com sintomas leves favorecem a disseminação da pandemia, ao contrário de uma pandemia como a do ebola, com o rápido aparecimento de sintomas agressivos e alta mortalidade faz com que o surto seja mais rapidamente identificado e contido. Essa característica permitiu que a Covid-19 rapidamente se tornasse uma pandemia mundial, e devido ao grande número de infectados, que em junho de 2021, chegou a 3,8 milhões de mortes em todo o mundo e no Brasil, ultrapassou a assustadora cifra de 500.000 mortos. (“Coronavirus COVID-19 (2019-nCoV)”, [s.d.]; DONG; DU; GARDNER, 2020).

Além do número imenso de mortes em todo o mundo, a pandemia da COVID-19 deixa ainda como herança graves sequelas, tanto físicas quanto sociais e econômicas. Mais do que apenas uma pneumonia atípica, a COVID-19 é uma doença sistêmica capaz de comprometer a microcirculação de todos os órgãos do corpo, deixando naqueles que sobrevivem à doença sequelas respiratórias, neurológicas e vasculares, afetando órgãos como cérebro, coração, pulmões, entre outros, e sistema circulatório da maneira geral. (ROYCHOUDHURY et al., 2020).

Não existe até o momento tratamento que venha a prevenir a doença ou inibir a sua transmissão (HU et al., 2021; ROYCHOUDHURY et al., 2020), e a Organização Panamericana da Saúde, OPAS, até a presente data de acesso, admite apenas a dexametasona como medicamento que pode reduzir o tempo de internação para pacientes em estado grave ou crítico, enquanto desaconselha o uso de medicamentos como remdesivir e hidroxicloroquina. (OPAS, [s.d.]).

Apesar disso, medidas não farmacológicas, como o uso de máscaras, medidas de isolamento social e de higienização têm se mostrado efetivas na redução da transmissão do SARS-CoV-2. Medidas simples, de baixo custo para a população, mas que necessitam para sua implementação eficiente, liderança e organização por parte do poder público, e adesão maciça da sociedade. Considerando o conceito de Sindemia de Singer e colaboradores (SINGER et al., 2017), devemos lançar um olhar sobre a pandemia da Covid-19 como um todo complexo, que envolve uma série de fatores sanitários, sociais, e inclusive políticos e

éticos, que nortearam em grande parte decisões, atitudes e comportamentos, baseados em grande medida no negacionismo científico, que tiveram, até o momento, o custo de meio milhão de vidas brasileiras.

2 | A DESINFORMAÇÃO, AS FAKE NEWS E O PAPEL DAS MÍDIAS SOCIAIS NA PERPETUAÇÃO DA PANDEMIA

No Brasil, segundo análise de Rocha e colaboradores (ROCHA *et al.*, 2021), a disseminação da pandemia foi afetada principalmente por fatores relacionados à vulnerabilidade socioeconômica, muito mais do que à idade ou à presença de comorbidades na população, sendo preponderantes no agravamento desse cenário a instabilidade administrativa do poder executivo e o contexto político do país. Bueno e colaboradores (*in* MATTA *et al.*, 2021), destaca que a ideologia neoliberal, colocando interesses econômicos e políticos acima de questões sanitárias e humanitárias, com a propagação de argumentos anticiência por parte de governos constituídos, principalmente representados nas figuras dos presidentes Donald Trump, nos Estados Unidos, e Jair Bolsonaro, no Brasil, deixou clara a ligação deletéria que se formou entre a política neoliberal e a saúde pública no ambiente pandêmico. (HORTON, 2020; MATTA *et al.*, 2021; ROCHA *et al.*, 2021).

A ideologia neoliberal, associada aos movimentos anticiência, trouxe a este contexto sindêmico um cenário atípico quanto ao gerenciamento de uma pandemia, com o próprio governo indo contra as medidas de isolamento social, uso de máscaras e vacinação em massa (MOUTINHO, 2021), que poderiam minimizar o impacto da pandemia, mas que acabaram levando o Brasil a uma posição de liderança quanto ao número de mortes por Covid-19 no mundo (CASTRO *et al.*, 2021; DONG; DU; GARDNER, 2020; OPAS, [s.d.]), colocando o país no epicentro de uma crise econômica e sanitária sem precedentes, principalmente no que tange às populações mais vulneráveis (MATTA *et al.*, 2021). Vemos que o próprio governo e os seus representantes, tanto no executivo quanto no legislativo, adotam posturas anticientíficas, colaborando para a disseminação de informações falsas ou duvidosas, minando a confiança em geral em instituições científicas e de Estado, que colocam em risco a vida de várias pessoas da população, principalmente as mais vulneráveis.

Essa situação nos remete a uma questão levantada pelo filósofo alemão Hans Jonas, quando de sua participação no front da segunda grande guerra, na condição de judeu alemão, lutando pela sua vida: a questão da vulnerabilidade da vida e sua fragilidade, frente ao uso da técnica (OLIVEIRA, 2014). Nessa época, a tecnologia era utilizada direta e explicitamente com o objetivo de exterminar a vida, nos forçando a uma reflexão sobre o impacto do uso dessas tecnologias no futuro da própria humanidade. Hoje, vivemos essa situação de forma talvez um pouco diversa: ao mesmo tempo que temos vacinas,

medicamentos e outras tecnologias trazidas pela ciência, vivemos momentos de verdades relativas e subjetivas, afetas a uma realidade líquida, conforme postulado por Zygmunt Bauman (BAUMAN, 2001), onde o que é verdadeiro relativiza-se ao número de likes nas redes sociais, à presença em grupos de WhatsApp ou mesmo à falas de representantes do poder público, que prescreve medicamentos e tratamentos ineficazes, que criam uma “técnica” paralela, por vezes tão letal quanto às bombas nazistas. Jonas, quando definiu a técnica, que podemos definir aqui como uma aplicação prática e objetiva da ciência no mundo real, como algo derivado da aplicação de conhecimentos derivado do cabedal de informações da ciência, como algo homogêneo e intrinsecamente verdadeiro, no sentido de resultar da experimentação científica, ou seja, avalizado pelas experimentações e práticas do método científico. No entanto, nos confrontamos agora com uma outra realidade em que temos um outro elemento a ser considerado nessa equação: a pseudociência, que junto com a sua divulgação, que lhe dá vida e voz, através das chamadas *fake news*, cria uma “técnica” alternativa, que mais do que um efeito colateral da técnica verdadeira, vem impactar diretamente o ser humano.

Tal cenário exige uma reinterpretação da realidade do cenário de pandemia, que além de ter que contar com as falhas da ciência real, que falha justamente por se colocar em um contexto de busca da verdade empírica, agora tem que lidar com uma “técnica” fictícia, que gera desprezo ou mal uso da técnica real, mata, extermina, e deixa o seu ônus para as gerações futuras, num cenário de convulsão social, crise econômica e extermínio de vidas. Nos parece urgir, nesta distopia sindêmica, uma visão conciliadora entre as ciências sociais e as biológicas, como proposto por Potter (POTTER, 2016), que nos permite construir pontes para um futuro em que a vida seja preservada de forma responsável, assumindo-se um conceito de progresso não predatório, e que se preocupe em preservar a vida em todas as suas instâncias. (POTTER, 2016; ZANELLA; SGANZERLA; PESSINI, 2019).

Esse conceito aproxima-se da visão de Jonas (JONAS, 2007), quando este propõe uma ética da responsabilidade, propondo uma responsabilidade mais sóbria, por assim dizer, quanto à garantia da sobrevivência do homem sem apostas imediatistas, sem uma visão predatória sobre o próprio homem e seu meio ambiente, considerando aqui, nos dias de hoje, a necessidade de visualizarmos um conceito amplo do que seja esse meio ambiente, como a sua dimensão ambiental, mas também política, técnica (considerando a ciência e a não-ciência, seus impactos e aplicações ou desvirtuamentos) e social. Consideramos que nesse caminho a ensino da ética e da bioética, tanto para profissionais de saúde como para o público em geral, seja fundamental para que recuperemos esse referencial de verdade, que possa gerar uma resposta mais eficiente e sanitariamente segura no combate a futuras pandemias.

31 O EMPIRISMO FARMACOLÓGICO E TESTES TERAPÊUTICOS SEM CONTROLE BIOÉTICO

Todo profissional da área da saúde deve ter suas práticas relacionadas à pesquisa e desenvolvimento científico embasadas em preceitos éticos desenvolvidos pelos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP). A discussão sobre pesquisas com seres humanos teve um grande impulso após a Segunda Guerra Mundial, no julgamento de Nuremberg sobre os atos nazistas de experimentações com prisioneiros, culminando com a elaboração do Código de Nuremberg, em 1947. Usando esse código como norteador, os primeiros sistemas de revisão ética do mundo surgiram na década de 1960, através da Declaração de Helsinque, inspirada pelos preceitos de beneficência e autonomia do paciente. O primeiro sistema de revisão ética no Brasil foi criado em 1988 pelo Conselho Nacional de Saúde, vinculado ao Ministério da Saúde, e posteriormente atualizado em 1996, com a normatização e a consolidação do sistema Comitê de Ética em Pesquisa / Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CEP/CONEP). (BATISTA, 2012).

Apesar de criticados por alguns, os CEP são uma ferramenta reguladora imprescindível no desenvolvimento de pesquisas na área médica, além do seu papel informativo e educativo. Esses têm por função avaliar, mas acima de tudo orientar, de forma multidisciplinar, todas as etapas de estudos que envolvam seres humanos. Oportunamente vale ressaltar que, por vezes, o sistema de avaliação se torna moroso, com grande número de documentos necessários para a operacionalização da pesquisa, mas, ainda assim, é um instrumento que pode evitar prejuízos à sociedade por conta de pesquisas mal intencionadas.

A necessidade de atuação dos CEP se fez, e se faz, ainda maior durante a pandemia de COVID-19, uma vez que o desespero na busca de um tratamento que pudesse impedir o avanço das infecções, contaminações e mortes levaram à intensas pesquisas terapêuticas envolvendo seres humanos. E nesse contexto a bioética deve, ou deveria, ser usada para todo e qualquer teste farmacológico. Entretanto, em alguns casos, foi ignorada em favor de um problema de saúde emergente que assolou a humanidade.

Qualquer medicação ou procedimento deve ser avaliado durante várias fases da pesquisa clínica até que o mesmo seja validado e implementado para uso no combate a alguma enfermidade. Os ensaios pré-clínicos dos fármacos devem ser executados e avaliados em animais experimentais antes de serem testados em seres humanos. Após validada, a pesquisa clínica pode prosseguir para a fase I, com 20 a 100 participantes humanos, quando se estuda os efeitos de determinada droga em indivíduos saudáveis e sua interação com outros fármacos, além das possíveis doses e vias de administração. Na fase II, com 100 a 300 participantes, o fármaco é testado em indivíduos com a condição para a qual ele supostamente teria efeito de tratamento, sendo avaliada a eficácia nesta população. Já em fase III os testes são multicêntricos, procurando uma variedade maior

de populações, com cerca de 5 a 10 mil indivíduos, podendo estes receber o tratamento habitual, o novo fármaco ou uma medicação sem efeito sobre a condição estudada (placebo). Nessa fase os testes duram mais tempo e podem fornecer dados que aprovam o uso daquela medicação naquela condição e permitem o seu registro. Na última etapa, fase IV, o fármaco já se encontra no mercado e dá-se início ao processo de farmacovigilância, observando seus possíveis efeitos colaterais. Em todas essas etapas os indivíduos que participam da pesquisa devem concordar em fazer parte da mesma, entender todos os processos aos quais eles podem ser submetidos, os resultados possíveis e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). (UNICAMP, 2021).

Apesar de todos esses mecanismos regulatórios, o que vimos durante a pandemia foi que alguns estudos publicados não seguiam critérios éticos em suas pesquisas e não respeitavam todas as fases da pesquisa clínica. Muitos testes com medicamentos já existentes foram realizados de forma empírica e sem um controle bioético e, por vezes, rompendo as fases do essencial método científico. (CORRÊA, 2020)

No Brasil a medicação mais polêmica foi a Cloroquina e a Hidroxicloroquina para os possíveis tratamentos e prevenção da COVID-19. Numa análise na base de dados “clinicaltrials.gov” (NIH/EUA) de estudos que envolviam o uso dessas medicações para essa condição demonstrou que mais da metade desses envolviam menos do que 500 participantes, e que 51% tinha duração prevista de menos de 1 ano. A maioria (90%) apresentava desenho randomizado, mas menos da metade era duplo ou triplo cego. Um estudo de Xangai mostrou que a droga reduziria a carga viral do paciente infectado, mas não demonstrou os benefícios disso sobre as hospitalizações e mortalidade. (CORRÊA, 2020). O mesmo desfecho foi obtido com os estudos envolvendo a Nitazoxanida, que também demonstraram redução da carga viral, entretanto sem diferenças significativas de resolução de sintomas entre os grupos analisados. (BLUM, 2021; ROCCO, 2020).

Um exemplo de não-uso da bioética em um estudo clínico foi o conduzido pelo médico francês Didier Raoult que fez experimentos com uso da cloroquina/hidroxicloroquina em pacientes e, apesar de ter usado uma metodologia questionável e com vieses na escolha de participantes e ausência de grupo controle, afirma, com base em seus resultados, que o uso dessas medicações é eficaz tanto na prevenção quanto evitando agravamento clínico. (GAUTRET, 2020). Além disso, cabe questionar a forma como esses participantes foram selecionados. O autor deveria deixar claro se eles se voluntariaram conscientemente à pesquisa, sabendo dos possíveis desfechos da mesma, incluindo efeitos adversos.

Outro caso de infração ao princípio hipocrático da medicina de não-maleficência foi o experimento realizado pela ginecologista e obstetra Michelle Chechter em mulheres internadas no Instituto da Mulher Dona Lindu, na capital amazonense. Ela promoveu, sem protocolos prévios estabelecidos, a nebulização com cloroquina de pacientes internadas com COVID-19. Durante os experimentos cinco pacientes vieram a óbito, incluindo um

recém-nascido prematuro. (ROCHA, 2021). Após o ocorrido o Conselho Federal de Medicina através da Resolução nº 2.292/2021 definiu com experimental o uso de cloroquina e hidroxicloroquina por inalação, delegando autonomia ao médico que juntamente com o paciente devem decidir a melhor conduta a ser adotada, desde que ambos firmem consentimento e esclarecimento sobre o experimento, incluindo possíveis efeitos adversos, só podendo ser utilizada por meio de protocolos de pesquisa aprovados pelo sistema CEP/CONEP. (CFM, 2021).

Diante de tais demonstrações vale ressaltar a importância da bioética na formação médica em todo o planeta. Quando médicos executam pesquisas clínicas sem protocolos previamente validados por CEP isso demonstra uma falha (ou negação) na educação desse profissional. A necessidade de intervenção de órgãos regulatórios, como os conselhos de classe, deve ser o mais breve possível, tanto na elaboração de resoluções quanto em programas de educação continuada, além de punições mais severas aos profissionais que desrespeitam os preceitos do Código de Ética Médica.

4 | A BIOÉTICA COMO FERRAMENTA PARA CONTROLE E PREVENÇÃO DE FUTURAS PANDEMIAS

Como vimos até aqui, o mundo encontra-se em um profundo e desafiante enfrentamento a uma pandemia sem precedentes. O assolamento de um vírus que tem adoecido e dizimado milhares de vidas, causando pressão e sobrecarga aos sistemas de saúde e um extremo sofrimento a centenas de milhares de famílias pelo planeta. O contexto pandêmico também trouxe como consequência outro aspecto extremamente relevante de nossa historicidade humana: cada vez mais evidente a verdadeira face das sociedades em seus problemas, mazelas e conflitos.

A pandemia da COVID-19 além de apresentar ao mundo o potencial avassalador de um vírus (que ainda intriga com seu mecanismo de ação a comunidade científica) nos remete também a importantes implicações. A pandemia trouxe questões que revelam muito mais do próprio comportamento humano que propriamente da doença em toda sua complexidade.

Com a disseminação do vírus e a circulação comunitária de diferentes variantes pelo globo, a pandemia ameaça vidas e perturba economias em todo o mundo. Os países, ricos e pobres precisam enfrentar a mesma situação em contextos totalmente diferentes, o que mostra em seus desdobramentos que vivemos imersos em uma pandemia da desigualdade. Os mais vulnerados que antes já tinham que conviver com a fome, pobreza, falta de saneamento básico, desemprego, se veem mais desassistidos do que nunca. É a mais dura e enfática constatação de que o direito à vida e a garantia da dignidade humana não são princípios que têm sido respeitados. (SOUZA, 2020).

Um dos conceitos que define Bioética (“ética da vida”) é que esta é a ciência “que tem como objetivo indicar os limites e as finalidades da intervenção do homem sobre a vida, identificar os valores de referência racionalmente proponíveis, denunciar os riscos das possíveis aplicações”. (LEONE; PRIVITERA; CUNHA, 2001). Para isso, a Bioética, como princípio autossustentado de sua prática promove em um novo caráter de intencionalidade que o homem assuma a responsabilidade por seus atos. As consequências e os impactos de suas ações no ambiente devem estar ancorados nessa premissa como eixo norteador de seu pensamento e conduta na sociedade.

A Bioética contribui para que as ações do homem sejam pensadas e executadas em uma dimensão de integralidade, em um processo pleno de reciprocidade entre seu estar no mundo e a natureza. A garantia de que os valores éticos estejam no controle acerca dos limites de sua ação no planeta para que haja um contínuo equilíbrio da saúde humana, animal e ambiental.

O reconhecimento de que fatores ambientais podem impactar a saúde humana teve seu início desde o médico grego Hipócrates (c. 460 AEC - c. 370 AEC) em seu texto “Nos Ares, Águas e Lugares”. Ele promoveu o conceito de que a saúde pública dependia de um ambiente limpo. Em meados de 1800, o médico Rudolf Virchow, reconheceu a ligação entre a medicina animal e humana, criou o termo zoonose para descrever uma doença que pode ser transmitida de animais para humanos.

Um novo relatório do Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente (Pnuma) e do Instituto Internacional de Pesquisa Pecuária (ILRI) intitulado “Prevenir a Próxima Pandemia: Doenças zoonóticas e como quebrar a cadeia de transmissão” foi elaborado com o objetivo de conscientizar os países na execução de medidas que visem o impedimento da disseminação e recomendações para evitar futuras pandemias. (ONU, 2020).

Nos inúmeros desafios que a pandemia nos apresenta temos a Bioética como importante e valioso instrumento de orientação. A organização de políticas públicas, a conscientização e mudança de comportamento da população por meio de ações assertivas em relação ao ambiente podem e muito contribuir no enfrentamento do atual momento bem como na prevenção de eventos futuros de natureza semelhante.

O relatório trata de fatores que contribuíram e foram determinantes para o surgimento de doenças zoonóticas também como a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS), Febre do Nilo Ocidental e Febre do Vale Rift. Dentre esses fatores estão o aumento da demanda por proteína animal, a intensa expansão no setor agrícola não sustentável, a exploração da vida selvagem e a expressiva crise climática. O relatório enfatiza ainda a preocupante situação da África, em especial, por ter enfrentado várias epidemias zoonóticas nos últimos anos, como os recentes surtos de ebola.

Segundo o relatório, todos os anos, cerca de 2 milhões de pessoas, principalmente

de países de baixa e média renda, morrem devido a doenças zoonóticas negligenciadas. Os surtos também podem causar doenças graves, mortes e perda de produtividade em rebanhos nos países em desenvolvimento, deixando milhões de pequenos agricultores em extrema pobreza.

Diante desse contexto, os quatro princípios fundamentais da bioética são de extrema importância: i) beneficência, que consiste na garantia de que a intervenção fará bem para as pessoas; ii) não-maleficência, ou seja, a busca por infligir o menor dano possível a partir da intervenção; iii) autonomia, para garantir que cada pessoa tenha direito de escolher, de maneira esclarecida, sobre as intervenções que serão realizadas em seu corpo; e iv) justiça, garantindo que as medidas cheguem a todas as pessoas sem discriminação, e ao mesmo tempo priorizando as que mais se beneficiarão destas intervenções. Com base nesse entendimento, o homem pode redefinir suas relações com o ambiente não somente no presente, mas também num exercício de futurologia, crucial na previsão de novas pandemias. Nesse sentido, é crucial que se tenha a verdade científica como um referencial, a fim de que se possa fazer previsões que norteiem ações de forma acertada, sem a corrosão causada hoje pela *fake science*, que causou tantas mortes, orientando políticas públicas equivocadas no Brasil, nos Estados Unidos, e em vários outros países do mundo. (LIMA, 2020).

Em 2005, 191 países elaboraram as diretrizes da Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos ampliando seus princípios norteadores com a inclusão de valores fundamentais à bioética, tais como dignidade e direitos humanos, responsabilidade individual, consentimento, respeito pela vulnerabilidade humana e integridade pessoal, confidencialidade, igualdade, justiça, equidade, solidariedade e cooperação, proteção das gerações futuras.

Mediante os temores globais em torno dos surtos de influenza H5N1 em meados dos anos 2000, a *American Veterinary Medical Association* estabeleceu uma força-tarefa *One Health Initiative* em 2006 e a *American Medical Association* aprovou uma resolução *One Health* para promover a parceria entre organizações médicas veterinárias e humanas em 2007. Assim, o conceito de saúde única (*one health*) também é muito relevante para o embasamento de um novo padrão de comportamento da sociedade. Estabelecer uma abordagem interdisciplinar envolvendo diferentes aspectos da saúde global como as alterações do meio ambiente, o intrínseco processo de globalização e as mudanças climáticas se faz urgente e necessária. Conforme essa visão, saúde do homem, dos animais e do ambiente passa a ser compreendida em um sentido inalienável, em plena integralidade. (ONE, [s.d])

O relatório elenca dez recomendações para a prevenção de pandemias e nos remete como a Bioética é norteadora na compreensão desses preceitos:

1. Investir em abordagens interdisciplinares, como a *One Health*;
2. Incentivar pesquisas científicas sobre doenças zoonóticas;
3. Melhorar as análises de custo-benefício das intervenções para incluir o custo total dos impactos sociais gerados pelas doenças;
4. Aumentar a sensibilização sobre as doenças zoonóticas;
5. Fortalecer o monitoramento e a regulamentação de práticas associadas às doenças zoonóticas, inclusive de sistemas alimentares;
6. Incentivar práticas de gestão sustentável da terra e desenvolver alternativas para garantir a segurança alimentar e meios de subsistência que não dependam da destruição dos habitats e da biodiversidade;
7. Melhorar a biossegurança, identificando os principais vetores das doenças nos rebanhos e incentivando medidas comprovadas de manejo e controle de doenças zoonóticas;
8. Apoiar o gerenciamento sustentável de paisagens terrestres e marinhas a fim de ampliar a coexistência sustentável entre agricultura e vida selvagem;
9. Fortalecer a capacidade dos atores do setor de saúde em todos os países;
10. Operacionalizar a abordagem da *One Health* no planejamento, implementação e monitoramento do uso da terra e do desenvolvimento sustentável, entre outros campos.

O relatório foi lançado no Dia Mundial das Zoonoses, instituído em 6 de julho de 2020 por instituições de pesquisa e entidades não governamentais em homenagem ao trabalho do biólogo francês Louis Pasteur, que em 6 de julho de 1885 administrou com sucesso a primeira vacina contra a raiva. (ONU, 2020).

Conceber a ideia de que o homem em seu aspecto inter e intrarrelacional vive à parte da natureza é no mínimo ignorar a base de sua sobrevivência. O equilíbrio relacional entre homem e a natureza é primordial na garantia da vida em um princípio de universalidade. O diálogo entre a ciência e a Bioética nos fornece os pilares para a compreensão e o enfrentamento de situações tão desafiadoras. Assim sendo, o novo modo do agir humano deve levar em consideração não apenas o interesse dos seres humanos, mas também a biosfera em sua totalidade, o que requer alterações substanciais nos fundamentos da ética. Ao contrário da visão científica moderna que dessacralizou a natureza, despidendo-a “de toda dignidade de fins”. (JONAS, 2006, p. 41- 42).

O conhecimento, fundamentado na ciência, instrumentaliza. Enquanto a sabedoria

edifica a égide da ação humana. “Aja de modo a que os efeitos da tua ação não sejam destrutivos para a possibilidade futura de uma tal vida”. (JONAS, 2006, p. 47-48). Somente através de uma ética da responsabilidade, homem e natureza poderão viver em uma compatibilidade de interesses que não serão arbitrários pois não atenderão às intempéries humanas, mas estarão concernentes a um bem maior, ao equilíbrio coletivo da vida humana, animal em toda dimensão planetária. O homem entenderá sua real importância de ser sob a perspectiva de uma responsabilidade solidária que contribuirá não somente para a promoção de sua saúde, mas também de todas as formas de vida na Terra.

Como vimos, o respeito aos princípios bioéticos, no cenário brasileiro de combate a pandemia, foi muitas vezes deixado de lado. Mesmo profissionais de saúde foram negligentes ao cumprir com suas funções, respeitando protocolos mínimos de ética em pesquisa, passando por cima de procedimentos básicos e bem estabelecidos pelos CEP e pelo CNP, em nome de visões políticas e ideológicas embasadas em *fake science* e conceitos claramente pseudocientíficos.

Esse quadro ressalta a necessidade de uma educação bioética não só na formação de profissionais de saúde, claramente deficitária nesse quesito, aos quais deve também ser facultada maiores conhecimentos sobre a metodologia científica, mas nos parece ser urgente que a educação bioética se estenda também ao público leigo, de modo que seus conceitos sejam apresentados ao público em geral.

A Bioética e o letramento científico deveriam assim ser trabalhados desde o início da formação escolar, como forma de garantir a sobrevivência das gerações futuras às situações de crise como essa, gerada por uma pandemia que, como nos mostra a história, não foi a primeira, e com certeza não será a última. Os relatos da gripe espanhola nos mostram que as pandemias são recorrentes na história da humanidade, assim como as reações equivocadas tanto do público leigo quanto dos profissionais de saúde nos fazem ver que ações sanitárias não bastam. É preciso, acima de tudo, educar para preservar um futuro de maior sanidade, em todos os sentidos.

REFERÊNCIAS

BATISTA, K. T.; ANDRADE, R. R.; BEZERRA, N. L. O papel dos comitês de ética em pesquisa. **Rev Bras Cir Plást.** 2012;27(1):150-5.

BAUMAN, Z. **Modernidade líquida.** 1. ed. São Paulo: Zahar, 2001.

BLUM, V. F.; CIMERMAN, S.; HUNTER, J. R., *et al.* Nitazoxanide superiority to placebo to treat moderate COVID-19 – A Pilot prove of concept randomized double-blind clinical trial. **EClinicalMedicine** 37 (2021):100981

CASTRO, M. C. *et al.* Spatiotemporal pattern of COVID-19 spread in Brazil. **Science**, v. 372, n. 6544, p. 821–826, 21 maio 2021.

CFM - Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM nº 2.292/2021. Estabelece que a administração de hidroxicloroquina e cloroquina em apresentação inalatória é procedimento experimental, só podendo ser utilizada por meio de protocolos de pesquisa aprovados pelo sistema CEP/CONEP. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, ano 159, n. 89, p. 411, 13 maio 2021.

Coronavirus COVID-19 (2019-nCoV). Disponível em: <https://www.arcgis.com/apps/dashboards/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>. Acesso em: 21 jun. 2021.

CORRÊA, M. C. D. V.; VILARINHO, L.; BARROSO, W. B. G. Controvérsias em torno do uso experimental da cloroquina / hidroxicloroquina contra a Covid-19: “no magic bullet”. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 30(2), e300217, 2020.

DONG, E.; DU, H.; GARDNER, L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. **The Lancet Infectious Diseases**. Lancet Publishing Group, 1 maio 2020. Acesso em: 21 jun. 2021

OPAS - Organização Pan-Americana da Saúde. **Folha informativa sobre COVID-19 - OPAS/OMS**. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19#collapse-accordion-24199-22>. Acesso em: 21 jun. 2021.

GAUTRET, P. *et al.* Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. **International Journal of Antimicrobial Agents**, p. 105949, mar. 2020.

HORTON, R. Offline: Science and politics in the era of COVID-19. **The Lancet**. Lancet Publishing Group, 24 out. 2020. Disponível em: www.thelancet.com. Acesso em: 24 jun. 2021

HU, B. *et al.* Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. **Nature Reviews Microbiology**. Nature Research, 1 mar. 2021. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41579-021-00422-6>. Acesso em: 21 jun. 2021

JONAS, H. **Princípio responsabilidade**, O. 1. ed. Rio de Janeiro: PUC-Rio, 2007.

LEONE, S.; PRIVITERA, S.; CUNHA, J.T. (Coords.). **Dicionário de bioética**. Aparecida: Editorial Perpétuo Socorro/Santuário, 2001.

LIMA, R. **Artigo: Prevenção Quaternária e Bioética em Tempos de COVID-19**. 6 mai. 2020. Disponível em: <https://www.sbmfc.org.br/noticias/artigo-prevencao-quaternaria-e-bioetica-em-tempos-de-covid-19/>. Acesso em: 18 jul. 2021.

MATTA, G. C. *et al.* (ed.). **Os impactos sociais da Covid-19 no Brasil: populações vulnerabilizadas e respostas à pandemia**. 1. ed. Rio de Janeiro: Série Informação para ação na Covid-19 | Fiocruz, 2021.

MOUTINHO, S. Brazilian town experiment shows mass vaccination can wipe out COVID-19. **Science**, 1 jun. 2021.

NEVES, Nedy Cerqueira. **Ética para os futuros médicos: é possível ensinar?** Brasília: Conselho Federal de Medicina, 2006.

ROCHA, C. Nexo Jornal. **As mortes associadas à nebulização de cloroquina**. Disponível em: <https://www.nexojornal.com.br>. Acesso em: 27 jul. 2021.

ONE Health Brasil. **O que é Saúde Única**. Disponível em: <https://onehealthbrasil.com/>. Acesso em: 17 jul. 2021.

OLIVEIRA, J. **Compreender Hans Jonas**. 1. ed. Petrópolis: Editora Vozes, 2014.

ONU – Organização das Nações Unidas. United Nations Environment Programme and International Livestock Research Institute. **Preventing the Next Pandemic: Zoonotic diseases and how to break the chain of transmission**. Nairobi, Kenya. 2020.

POTTER, V. R. **Bioética: Ponte para o futuro**. São Paulo: Edições Loyola, 2016.

ROCCO, P. R. M. *et al.* Early use of nitazoxanide in mild Covid-19 disease: randomised, placebo-controlled trial. **Eur Respir J** 2020:2003725.

ROCHA, R. *et al.* Effect of socioeconomic inequalities and vulnerabilities on health-system preparedness and response to COVID-19 in Brazil: a comprehensive analysis. **The Lancet Global Health**, v. 9, n. 6, p. e782–e792, 1 jun. 2021.

ROYCHOUDHURY, S. *et al.* Viral pandemics of the last four decades: Pathophysiology, health impacts and perspectives International. **Int J Environ Res Public Health**. 2020 Dec; 17(24): 9411.

SCHEUFELE, D. A.; KRAUSE, N. M. Science audiences, misinformation, and fake news. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 116, n. 16, p. 7662–7669, 16 abr. 2019.

SCHWARCZ, L. M.; STARLING, H. M. **A bailarina da morte: A gripe espanhola no Brasil**. 1. ed. São Paulo: Companhia das Letras, 2020.

SINGER, M. *et al.* Syndemics and the biosocial conception of health. **The Lancet**. Lancet Publishing Group, 4 mar. 2017. Disponível em: <http://www.thelancet.com/article/S014067361730003X/fulltext>. Acesso em: 24 jun. 2021.

SOUZA, M. **Os custos sociais de uma pandemia**. Jornal da USP. São Paulo. Disponível em: <https://jornal.usp.br/?p=307497>. Acesso em: 17 jul. 2021.

UNICAMP. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. **Quais são as fases da pesquisa clínica?**. Disponível em: <https://www.fcm.unicamp.br/>. Acesso em: 29 jul. 2021.

ZANELLA, D. C.; SGANZERLA, A.; PESSINI, L. V. R. Potter's global bioethics. **Ambiente e Sociedade**, v. 22, p. 2081, 25 nov. 2019.

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

Data de aceite: 16/09/2021

Data de submissão: 11/07/2021

Ana Paula Borges de Souza

Mestranda no Programa de Pós-Graduação em Cognição e Linguagem, Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, UENF, Bom Jesus do Itabapoana - RJ
Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1020489706601437>.

Fernanda Castro Manhães

Professora do Programa de Pós Graduação em Cognição e Linguagem, Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, UENF, Bom Jesus do Itabapoana - RJ
Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1866461041232723>.

RESUMO: O presente capítulo traz como base empírica reflexões parciais da dissertação de mestrado que realizamos com as profissionais de saúde que atuam na linha de frente da pandemia da Covid-19. De modo a relatar as percepções e narrativas frente a compreensão dos enfrentamentos da pandemia, iremos descrever o ocorrido no Hospital São Vicente de Paulo, localizado no município de Bom Jesus de Itabapoana, estado do Rio de Janeiro. Os protagonistas das nossas análises são as profissionais de saúde plantonistas. Os caminhos percorridos para a realização deste estudo começaram com a revisão bibliográfica sobre o tema acerca da questão de gênero na medicina e na pandemia. Paralelamente, utilizamos como coleta de dados o questionário online

da plataforma Google Forms, com perguntas associadas ao momento que estão vivendo, algumas de livre associação e outras de múltipla escolha, entre os meses de fevereiro e abril de 2021. Identificamos em nossos estudos que se as mulheres são a face da luta na linha de frente da pandemia, evidenciando a feminização da área da saúde, por outro lado, elas são o contingente que mais sofrem com o risco de contaminação, com os desgastes da rotina de trabalho diária, com a dupla jornada no trabalho, em casa e com o isolamento físico. Por esse motivo, entende-se a necessidade crescente de pesquisas interdisciplinares sobre gênero nessa perspectiva, ao acentuar desigualdades e percepções sobre a mulher criadas socio-culturalmente.

PALAVRAS-CHAVE: Questão de gênero. Feminização da saúde. Pandemia. Linha de frente.

PANDEMIC AND THE GENDER ISSUE: WHO ARE THE HEALTH PROFESSIONALS AT THE FRONT LINE OF THE PANDEMIC IN BOM JESUS DO ITABAPOANA, RJ?

ABSTRACT: This chapter brings as an empirical basis partial reflections of the master's thesis that we carried out with health professionals who work on the line and front of the Covid-19 pandemic. In order to report the perceptions and narratives facing the understanding of the confrontations of the pandemic, we will describe what happened at the Hospital São Vicente de Paulo, located in the municipality of Bom Jesus de Itabapoana, state of Rio de Janeiro. The protagonists of our analyzes

are the health professionals on duty. The paths taken to carry out this study began with a literature review on the topic about the issue of gender in medicine and in the pandemic. At the same time, we used the online questionnaire on the Google Forms platform as data collection, with questions associated with the moment they are living, some of free association and others of multiple choice, between the months of February and April 2021. We identified in our studies that women are the face of the fight on the front line of the pandemic, showing the feminization of the health area, on the other hand, they are the contingent that suffers the most from the risk of contamination, with the wear and tear of the daily work routine, with the double shift at work, at home and with physical isolation. For this reason, we understand the growing need for interdisciplinary research on gender from this perspective, by accentuating socio-culturally created inequalities and perceptions about women.

KEYWORDS: Gender issue. Feminization of health. Pandemic. Frontline.

1 | CONSIDERAÇÕES INICIAIS

O Brasil passa pela mais grave crise na saúde pública das últimas décadas, causada pela pandemia. Após um ano de pandemia declarada pela OMS, o Brasil parece viver seu pior momento na pandemia ao ultrapassar a taxa de mais de meio milhão de óbitos pela Covid-19 na última semana de junho de 2021, sendo o país com a maior média de mortes por Covid-19 no mundo desde de abril de 2021 até a escrita deste trabalho.

A pandemia tem desafiado especialistas e cientistas de diversos campos a buscar por medidas de enfrentamento na saúde e principalmente, de pesquisas e estudos interdisciplinares ligados a questão de gênero. Ao evidenciarmos no relatório divulgado pelo Fundo de População das Nações Unidas (UNFPA) que dentre os diversos efeitos da pandemia, destaca-se o crescimento “das desigualdades de gênero e a má qualidade de vida das mulheres” (HERNANDES; VIEIRA, 2020, s/p).

Seguindo o padrão global, o Brasil também tem o maior contingente de mulheres na área da saúde, o que revela também maior predominância das profissionais na luta contra a pandemia. Globalmente os dados evidenciam que 70% do contingente de pessoas na área de saúde são compostas por mulheres (HERNANDES; VIEIRA, 2020). No contexto brasileiro, as estimativas divulgadas pelas secretarias municipais de saúde, revelam que as mulheres ocupam a maior força de trabalho na saúde, representando 65% dos profissionais. Consequentemente, as mulheres passam a ser o maior número de profissionais e a face da pandemia.

A importância em estudar esse grupo social no contexto da pandemia não está relacionada somente com as vivências em suas relações diárias, mas com as percepções das realidades sociais enfrentadas diante das diferentes jornadas exercidas pelas mulheres na pandemia, mas principalmente porque a temática de gênero revela uma agenda de pesquisa essencial nesse momento, ao escancarar aspectos estruturais de nossa sociedade

como a desigualdade de gênero (LOYOLA, 2020).

Partindo disso, o presente capítulo se coloca a abordar a temática da questão de gênero e pandemia, colocando em evidência um ator essencial na luta contra a Covid-19, as mulheres profissionais de saúde na linha de frente. A concepção deste trabalho nasce das inquietações produzidas na atividade profissional em um hospital do município de Bom Jesus do Itabapoana, no estado do Rio de Janeiro e dos resultados parciais da pesquisa de dissertação de mestrado.

2 | METODOLOGIA UTILIZADA

Como mirante de análise utilizou-se neste trabalho a abordagem qualitativa, com o objetivo de construir uma interpretação das vivências das profissionais de saúde na linha de frente da pandemia. Segundo Minayo (2009) a pesquisa qualitativa é aquela que trabalha com o universo dos significados, aspirações, crenças e valores que são entendidos como parte da realidade social vivida e partilhada pelos indivíduos.

Os caminhos percorridos para a realização deste estudo começaram com a revisão bibliográfica sobre o tema acerca da questão de gênero na medicina e na pandemia. Paralelamente, utilizamos como coleta de dados o questionário online da plataforma *Google Forms*, com perguntas associadas ao momento que estão vivendo, algumas de livre associação e outras de múltipla escolha, entre os meses de fevereiro e abril de 2021.

A escolha pela aplicação da entrevista aplicada online deve-se ao contexto pandêmico, bem como da possibilidade de investigar questões sensíveis, uma vez que os pesquisados não estão frente a frente com os pesquisadores, o que poderia possibilitar maior vontade na participação ou até mesmo se sentirem mais confortáveis para responder questões vivenciadas na linha de frente (SCHMIDT; PALAZZI; PICCININI, 2020).

3 | RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.1 A feminização da medicina: A ruptura de um paradigma ainda em desconstrução

Para compreendermos a questão de gênero no campo da medicina e da saúde, entendemos que os conceitos de gênero apresentam características importantes em nossa discussão. É preciso compreender que historicamente o papel de gênero sempre foi imposto pela sociedade patriarcal. A historiadora Scott (1995) coloca que esta interpretação de gênero limita ou aprisiona o conceito de gênero aos papéis domésticos que são construídos na história familiar, em que os papéis eram bem definidos: o trabalho ficava a cargo do homem e as tarefas domésticas e papéis maternos ficava com a mulher.

Essa constatação na história da construção social do que é “ser mulher” é evidenciado na construção da instituição família. Por exemplo, Segundo Marques (2016) o corpo da mulher sempre foi alvo de construções discursivas que as reduzia ao “ser materno”. No qual as teses médicas no imaginário do século XIX e XX, afirmavam que entre homens e mulheres não poderia haver igualdade de funções, uma vez que o corpo da mulher convergiria somente para um fim, para a maternidade e para família e nunca para outras coisas (MARQUES, 2016).

Ou seja, “a mulher na família tinha uma grande missão, já que desempenharia os deveres de mãe e filha” (MARQUES, 2016, p. 88). Essa “missão” de dedicação exclusiva ao lar que as mulheres teriam segundo Marques (2016) era baseado na ideia de uma “natureza feminina”, no qual os discursos médicos baseavam-se na questão biológica da mulher, na capacidade de gestar, parir, amamentar e menstruar.

Isso acontece ainda hoje porque mesmo com os avanços e conquistas no universo feminino, o papel da mulher nas gerações de forma clássica desenvolve ainda um papel importante na instituição família. Isso deve-se ao fato de que desde cedo os corpos femininos são de maior interesse político. Em nome da família e dos filhos as mulheres submetem seus corpos ao controle político. Num contrato sexual construído pela sociedade de divisão de gênero.

Para Barata (2009), no campo da saúde o conceito de gênero tem características na biologia e na gramática, isto é, na biologia se refere a características próprias aos comportamentos de grupos sociais, e na gramática, gênero permite estabelecer o contraste entre masculino e feminino, mas nem sempre ligado as diferenças de sexo.

Apesar das considerações introdutórias sobre gênero para abordar nossa questão central (e que não pretendemos aprofundar nesse texto), é preciso destacar que as questões de gênero não devem ser simplificadas, uma vez que “atravessam dimensões da vida social” destaca Barata (2009, p.77).

Partindo desse pressuposto, entende-se que pensar a questão de gênero nos coloca compreender os papéis de divisão na sociedade patriarcal e sua relação com uma ciência da diferença: sexo e gênero na medicina, como coloca a autora Rohden (2001).

Colocadas as considerações acima, compreende-se que historicamente a medicina é uma profissão majoritariamente exercida por homens. Abrindo espaço somente a partir da década de 1970, quando as mulheres começam a adentrar os cursos de medicina, se intensificando nas últimas décadas, passando de uma profissão que tinha em seu quadro a maioria homem, para uma profissão em que a maioria dos novos licenciados são mulheres, conforme quantifica o Conselho Federal de Medicina (AVILA, 2014; SCHEFFER; CASSENOTE, 2013).

Esse processo de mudanças no campo da saúde não aconteceu no Brasil recente,

mas segue um padrão global em que as mulheres começam a ter acesso à educação e ao trabalho. Esse fenômeno no campo da saúde tem sido abordado como “feminização”, se referindo ao aumento quantitativo do sexo feminino na ocupação de uma profissão, bem como da transformação social dessa ocupação (HERNANDES; VIEIRA, 2020). Seguindo todo processo de desenvolvimento global, a feminização é identificada primeiro em países desenvolvidos, como Inglaterra, Irlanda e Noruega, quando as mulheres já eram maioria, e posteriormente, no Brasil (SCHEFER; CASSENOTE, 2013).

A feminização da medicina tem representado no século XXI grandes mudanças para a categoria profissional e por diversas pesquisas tem sido apontada como uma das mudanças de maior impacto sobre a profissão (AVILA, 2014). Tais mudanças começam a acontecer no Brasil na década de 1950, quando se verificou que a participação feminina que antes era de 13,6% passa para 26,9% na década de 1970, chegando a 47,2% na década de 1990 (FIOCRUZ, 2016).

Segundo Schefer e Cassenote (2013) essa inversão na categoria no contexto brasileiro profissional acontece em 2009, quando pela primeira vez foram registradas mais mulheres recém formadas do que homens. Embora ainda seja uma profissão com predomínio masculino, os novos registros já mostram tais mudanças significativas estruturais no curso em relação ao lugar da mulher no exercício da profissão.

Tal perspectiva do papel e exercício da profissional mulher em um ambiente hospitalar leva a uma reflexão sobre a naturalização do papel da mulher na sociedade, enquanto a construção da instituição família e dos cuidados maternos (BORGES; DETONI, 2017). Significa dizer, segundo as autoras que, se por um lado, a feminização da medicina representa um processo histórico no campo da saúde, também representa a imagem simbólica da mulher ligada ao cuidado.

3.2 Quem são as profissionais na linha de frente da pandemia no município de Bom Jesus do Itabapoana?

Diversas questões permeiam a vida dos profissionais de saúde, dentre eles as mulheres desempenham papéis importantes na luta contra a Covid-19. Grande parte dos profissionais de saúde, são mulheres e muitas desempenham sobrecarga em suas funções, seja na atividade profissional ou nas atividades domésticas e cuidados com a família.

Analisando os resultados dos questionários de nossa pesquisa começamos a compreender, mesmo que de forma inicial, quem são as profissionais e o que é ser uma profissional de saúde plantonista na linha de frente, em um hospital referência na cidade de Bom Jesus do Itabapoana e do Noroeste Fluminense, uma vez que recebe pessoas de toda região.

Num primeiro momento, entende-se que após um ano da pandemia, a importância dos profissionais na linha de frente se torna ainda mais relevante. Indispensáveis, os

profissionais de saúde estão entre os grupos mais vulneráveis em relação às consequências emocionais e psicológicas na pandemia, uma vez que precisam lidar com os pacientes, os familiares dos pacientes, com a realidade na linha de frente, com o alto número de infectados e óbitos e com o distanciamento da família. Dentre os mais vulneráveis as mulheres se encontram ainda mais susceptíveis às consequências psíquicas da pandemia, pois soma-se a sobrecarga do trabalho juntamente com as tarefas domésticas.

É preciso destacar que em nossa pesquisa que consideramos profissionais de saúde todas aquelas que atuam em espaços de serviço de saúde. Na linha de frente, temos desde médicas, enfermeiras e técnica de enfermagem, psicóloga, fisioterapeuta, nutricionista, fonoaudióloga, recepcionista/secretária, auxiliar administrativo e estudantes de medicina e enfermagem. O primeiro destaque a ser feito em nossos resultados é que dos 87 profissionais entrevistados mais da metade são mulheres, sendo 51 mulheres e 36 homens (Gráfico 1).

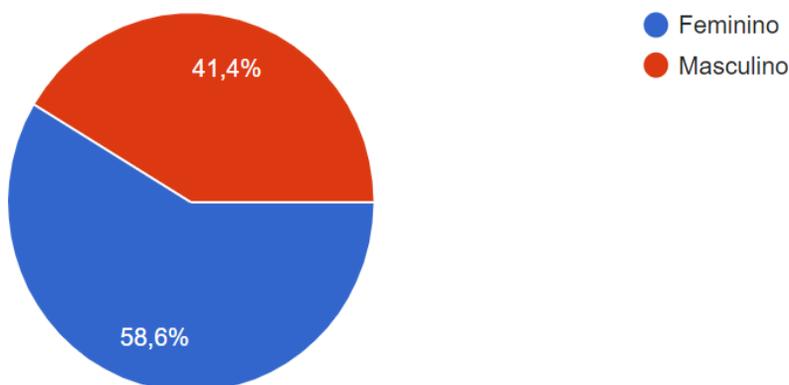


Gráfico 1: Sexo

Fonte: dados da pesquisa (2021).

Em todas as nossas pesquisas e buscas sobre a temática aqui desenvolvida, encontramos que as mulheres estão majoritariamente na linha de frente. Esse processo que algumas autoras chamam de “feminização na saúde”, portanto, é evidenciado ao identificarmos maior número de mulheres em nossa pesquisa na linha de frente. No relatório “Mulheres no centro da luta contra a crise COVID-19”, divulgado pela Organização Mundial de Saúde (ONU, 2020), revela que no Brasil 85% do corpo de enfermagem são mulheres, 45,6% dos médicos e 85% dos cuidadores de idosos são mulheres, fato que expõe as mulheres ao maior risco de contaminação (MENDES, 2020).

Segundo o chefe regional da OMS na Europa 7 em cada 10 trabalhadores da indústria de saúde são mulheres em todo mundo. Em março de 2021, o chefe da OMS, relatou que

na região de Genebra, 84% dos enfermeiros e 53% dos médicos são mulheres. Ainda ele, em fevereiro e março de 2021, dos 1,3 milhões de profissionais de saúde infectados com Covid-19, 68% eram mulheres (KENNY, 2021).

Assim como identificado também na pesquisa feita no Hospital de Base (HB), Hospital Regional de Santa Maria (HRSM) e nas unidades de pronto atendimento (UPAs), no Distrito federal, em que dos 320 profissionais na linha de frente, 223 (69%) são mulheres (ROSARIO, 2021).

Os dados acima revelam que se por um lado, as mulheres são a face da linha de frente da pandemia, por outro lado, elas desempenham papeis dobrados e de dupla jornada. Alguns estudos abordam que a pandemia tem aumentado vulnerabilidades e desigualdades nos papeis de gênero. Segundo Santos (2021), dos 70% das mulheres que correspondem os recursos humanos em saúde, a pandemia teve impacto negativo em 95% dos trabalhadores de saúde, sendo potencializado pela dupla jornada e cuidado dos dependentes. Ainda para a autora, muitas mães precisam ainda manter o distanciamento físico dos filhos após a jornada de trabalho, fazendo com que muitas sejam afetadas pelo adoecimento psíquico (SANTOS, 2021).

Outro destaque é que a grande maioria de nossas entrevistadas são enfermeiras ou técnica em enfermagem, seguido de profissionais médicas. Tal questão parece evidenciar o que Mendes (2020) ao citar Hinz e Zubek (2020) aborda em seu estudo, que apesar das mulheres ocuparem maior parte da força de trabalho na área da saúde em todo o mundo, são os homens que ocupam ainda os maiores cargos no setor da saúde, além disso, as profissionais recebem em média 28% menos que seus pares masculinos.

Quando questionadas se trabalham em mais de um local, mais da metade das profissionais responderam que sim, com destaque para o HSPV, totalizando 27 das 51 entrevistadas. Além disso, mais da metade trabalham mais de 44 horas durante a semana. Como diversas profissionais trabalham em mais de um local, conseqüentemente a demanda será maior no ambiente laboral. Diversas pesquisas com profissionais de saúde na linha de frente da pandemia relatam maior demanda de trabalho, como o estudo divulgado pela PebMed, em janeiro de 2021, no qual dos 1.035 médicos participantes da pesquisa, 59% apontaram para o aumento da demanda exigida. Outro destaque, é que identificamos em dados veiculados na internet pelo site The Guardian, que em maio de 2020, as mulheres realizavam 76% do total de horas de trabalho não remunerado de cuidado em todo o mundo.

Ao abordamos as questões ligadas aos desafios enfrentados pelas profissionais nesse momento, encontramos os problemas de saúde mental vivenciado pela maioria. O principal problema de saúde que afeta os profissionais de saúde envolvidos diretamente ou indiretamente é o risco de contaminação pela doença, o que tem gerado o afastamento do trabalho (TEIXEIRA et al., 2020). Há diversas evidências que demonstram o grau de exposição e contaminação dos profissionais de saúde pela Covid-19, como na China, que

cerca de 3.300 profissionais de saúde foram infectados e 22 morreram (TEIXEIRA et al., 2020). Em Portugal desde o início da pandemia mais de 10 mil profissionais de saúde foram infectados pela Covid-19 (CAMPOS, 2021).

Em um balanço feito pelo Ministério da Saúde no final de agosto de 2020, revela que no Brasil nessa data mais de 257 mil profissionais de saúde foram contaminados pela Covid-19 (ANAMT, 2020). Já os dados divulgados pela OMS em setembro de 2021, dos 570 mil profissionais de saúde infectados, mais da metade eram brasileiros (CNTS, 2020). O mesmo documento a OMS lembra que “os profissionais de saúde das Américas foram muito afetados pela falta de equipamentos de proteção individual e de planejamento no enfrentamento da pandemia de Covid-19” (CNTS, 2020). O risco de contaminação maior das profissionais além de ser um grande problema de saúde pública, revela também duas questões: 1) a necessidade de protocolos mais eficazes na atenção à saúde dessas profissionais e 2) a questão de gênero na linha de frente. Em nossa pesquisa, a contaminação e a falta de proteção aparecem entre os desafios na linha de frente.

Dentre os principais desafios encontrados na atenção de Covid-19 onde trabalham, as profissionais relataram: Falta de médicos; Falta de enfermeiros e outros profissionais de saúde; Falta de diretrizes, de orientação ou programa para atendimento; Falta de testes (SARSCOV-2, PCR-TR) para todos os pacientes suspeitos; Falta de leitos para os pacientes que precisam de internação em unidades regulares; Falta de leitos para pacientes que precisam de internação em UTI; Falta de respiradores para os pacientes que estão com problemas respiratórios, Falta de equipamentos de proteção, Falta de estudos mais avançados sobre as medicações.

Dentre os quatro maiores desafios encontrados estão a Falta de testes (SARSCOV-2, PCR-TR) para todos os pacientes suspeitos; de leitos e a falta de diretrizes, orientação ou programa de atendimento. Já os desafios enfrentados desde início da pandemia alguns chamam a atenção pela quantidade de vezes que foram citados pelas profissionais, como o **medo da pandemia e da morte, as incertezas, a falta de equipamentos de proteção e de protocolos específicos e as altas cargas de trabalho**. Além da alta carga de trabalho no ambiente laboral, as mulheres enfrentam ainda as responsabilidades familiares e doméstica.

Com a pandemia a rotina pessoal e de trabalho foram modificadas completamente. Em nossa pergunta aberta sobre as mudanças na rotina do profissional com a pandemia, as profissionais destacaram: o longo período de isolamento m casa sem contato com o resto da família; a sobrecarga de trabalho; a rotina diária; o psicológico geraram problemas depressivos por conta da separação e isolamento da família; restrição das aulas escolares dos filhos, uma das profissionais, relatou que o maior desafio tem sido a depressão de um dos filhos nesse momento de isolamento social. Tal questão evidencia que além da vulnerabilidade das mulheres ser maior nesse momento, as mulheres com filhos sofrem

ainda mais com os impactos na rotina, com a sobrecarga e com a saúde mental.

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Abordar a temática da questão de gênero em nosso trabalho revela uma necessidade emergente em pesquisas e estudos na área da saúde nesse momento da pandemia. Compreender os desafios enfrentados, as realidades vividas e as angústias e anseios das profissionais mulheres na linha de frente é promover uma reflexão sobre o que é ser mulher profissional na pandemia. Mais do que isso, revela uma necessidade de compreensão das estruturas sociais e culturais sobre a percepção e o papel da mulher na sociedade.

A questão de gênero aborda questões criadas socialmente, culturalmente e historicamente sobre o que é ser mulher. Tomar a questão de gênero e em nosso caso, a feminização da medicina em nossa pesquisa não é somente compreender o maior número de mulheres na força de trabalho da saúde, mas sim compreender o lugar da mulher nessa área. Mesmo com o número maior de mulheres licenciadas em medicina, os cargos de maior status e setor ainda são ocupados majoritariamente por homens, o que revela ainda a necessidade de mudanças nas estruturas sociais. Por esse motivo, o trabalho pretendeu promover reflexões e análises que merece outras pesquisas e estudos na questão. Pois se as mulheres são a face da luta na linha de frente da pandemia, por outro lado, elas são o contingente que mais sofre com o risco de contaminação e com os desgastes da rotina de trabalho diário do isolamento físico.

REFERÊNCIAS

ÁVILA, Rebeca Contrera. Formação das mulheres nas escolas de medicina. **Revista Brasileira de Educação Médica**, v. 38, p. 142-149, março de 2014.

BARATA, Rita Barradas. Relações de gênero e saúde: desigualdade ou discriminação? In: Como e por que as desigualdades sociais fazem mal à saúde [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2009. **Temas em Saúde collection**, pp. 73-94.

BORGES, Tábata Milena Balestro.; DETONI, Priscila Pavan. Trajetórias de feminização no trabalho hospitalar. **Cadernos de Psicologia Social do Trabalho**, v. 20, n. 2, p. 143-157, dezembro de 2017.

FIOCRUZ. A feminização da força de trabalho da saúde no Brasil. **Setor Saúde**, junho de 2016. Disponível em: <https://setorsaude.com.br/a-feminizacao-da-forca-de-trabalho-da-saude-no-brasil/>. Acesso em: jun. 2021.

HERNANDES, Elizabeth Souza Cagliari.; VIEIRA, Luciana. A guerra tem rosto de mulher: trabalhadoras da saúde no enfrentamento à Covid-19. **ANESP, Brasília**, abril de 2020. Disponível em: <http://anesp.org.br/todas-as-noticias/2020/4/16/a-guerra-tem-rosto-de-mulher-trabalhadoras-da-sade-no-enfrentamento-covid-19>. Acesso em: jun. 2021.

LOYOLA, Maria Andrea. Covid-19: uma agenda de pesquisa em torno das questões de gênero. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 30, n. 3, junho de 2020.

MARQUES, A. C. Controlando os (es) paços femininos: do corpo da mulher materna ao corpo da mulher trabalhadora e higiênica. URBANA: **Revista Eletrônica Do Centro Interdisciplinar De Estudos Sobre a Cidade**, v. 8, n. 1, p. 76-94, 2016.

MINAYO, Marília Cecília de Souza. Construção de indicadores qualitativos para avaliação de mudanças. **Revista Brasileira de Educação Médica**, Rio de Janeiro, v. 33, p. 83-91, 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-55022009000500009&script=sci_abstract&lng=pt>. Acesso em: març. 2020.

MENDES, Janaína Dutra Silvestre. As mulheres à frente e ao centro da pandemia do novo coronavírus. **Metaxy-Revista Brasileira de Cultura e Política em Direitos Humanos**, 2020.

ROHDEN, Fabíola. **Uma ciência da diferença: sexo e gênero na medicina da mulher**. Editora Fiocruz, 2001.

ROSARIO, Thayz. Mulheres compõe 70% da linha de frente do Iges-DF contra a covid-19. **Instituto de Gestão estratégica de saúde do Distrito Federal**, porta transparência, março de 2021. Disponível em: <https://igesdf.org.br/noticia/mulheres-compoem-70-da-linha-de-frente-do-iges-df-contra-a-covid-19/>. Acesso em: jun. 2021.

SCOTT, Joan. Gênero: uma categoria útil de análise histórica. **Educação & realidade**, v. 20, n. 2, 1995.

SCHMIDT, Beatriz; PALAZZI, Ambra; PICCININI, Cesar Augusto. Entrevistas online: potencialidades e desafios para coleta de dados no contexto da pandemia de COVID-19. **Revista Família, Ciclos de Vida e Saúde no Contexto Social**, Uberaba, v. 8, n. 4, 2020.

SCHEFFER, Mário César; CASSENOTE, Alex Jones Flores. A feminização da medicina no Brasil. **Revista Bioética**, v. 21, n. 2, p. 268-277, 2013.

TEIXEIRA, Luciano. O dilema ético e jurídico de escolher quem vive e quem morre na fila de uma UTI. **Lexlatim**. 13 de março de 2021. Disponível em: <https://br.lexlatin.com/reportagens/o-dilema-etico-e-juridico-de-escolher-quem-vive-e-quem-morre-na-fila-de-uma-uti>. Acesso em: abr. 2021.

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

Data de aceite: 16/09/2021

Fernanda Santos Curcio

Faculdade Metropolitana São Carlos
Bom Jesus do Itabapoana – RJ
<http://lattes.cnpq.br/7285687693686261>

Hugo Montesano Veríssimo da Costa

Escola Estadual Alcinda Lopes Pereira Pinto-RJ
Bom Jesus do Itabapoana – RJ

Tauã Lima Verdan Rangel

Faculdade Metropolitana São Carlos
Bom Jesus do Itabapoana – RJ
<http://lattes.cnpq.br/8802878793841195>

Bianca Magnelli Mangiavacchi

Faculdade Metropolitana São Carlos
Bom Jesus do Itabapoana – RJ
<http://lattes.cnpq.br/1193123990237709>

Ravena de S. Zanon Dellatorre

Universidade Estadual do Noroeste Fluminense
Darcy Ribeiro – UENF
Campos dos Goytacazes-RJ

RESUMO: O avanço da COVID-19 e suas consequências extrapolam as dimensões concernentes ao processo saúde-doença, atingindo as instâncias sociais, econômicas, políticas e culturais de países e territórios. A partir de uma leitura interseccional, o trabalho levanta reflexões sobre as múltiplas desigualdades que perfazem a pandemia no contexto brasileiro. Para tanto, a construção do estudo pautou-se no desenvolvimento de pesquisa do tipo exploratória e de natureza qualitativa, tendo como técnica empregada a revisão de literatura, sob o formato

narrativo. Como complemento e aprofundamento da investigação, foi empregada a pesquisa documental e a análise de dados secundários. Longe de esgotar o debate ora em pauta, o ensaio revelou que a crise sanitária instalada afeta de modo desproporcional determinados segmentos populacionais, potencializando iniquidades sociais e interseccionais.

PALAVRAS - CHAVE: Desigualdade. Interseccionalidade. Brasil. COVID-19.

INTERSECTIONS IN A PANDEMIC SCENARIO: LINES THAT INTERCROSSE IN THE INCREASING OF INEQUALITIES IN TIMES OF COVID-19

ABSTRACT: The advance of COVID-19 and its consequences go beyond the dimensions concerning the health-disease process, reaching the social, economic, political and cultural spheres of countries and territories. From an intersectional reading, the work raises reflections on the multiple inequalities that make up the pandemic in the Brazilian context. Therefore, the construction of the study was based on the development of exploratory research of a qualitative nature, using the literature review technique as a narrative format. As a complement and deepening of the investigation, documental research and the analysis of secondary data were used. Far from exhausting the debate now on the agenda, the essay revealed that the installed sanitary crisis disproportionately affects certain population segments, increasing social and intersectional

inequities.

KEYWORDS: Inequality. Intersectionality. Brazil. COVID-19.

1 | INTRODUÇÃO

O cômputo dos números de infectados e de mortos pela COVID-19 mostra-se como uma lastimável rotina. Até a finalização deste trabalho, a doença já matou 4,2 milhões de pessoas no mundo, sendo que, deste total, 554 mil são brasileiras (dados de 29 de julho de 2021) (BRASIL, 2021). A calamidade da pandemia no Brasil atingiu dados tão alarmantes que dificulta cada vez mais o dimensionamento dos efeitos sobre a vida social.

O avanço da COVID-19 e seus efeitos excedem as dimensões do processo saúde-doença, atingindo as instâncias sociais, econômicas, políticas e culturais de países e territórios. Tendo como horizonte a desigualdade e as diversas realidades existentes em um país de dimensões continentais, a pandemia potencializa iniquidades sociais e interseccionais, causando danos irremediáveis que acometem a vida e bem-estar de grupos que se encontram em situação de vulnerabilidade e sofrem com a marginalização do Estado.

Sem a pretensão de esgotar a complexidade da referida discussão, o presente ensaio objetiva, portanto, levantar reflexões sobre as múltiplas desigualdades que perfazem o horizonte colocado, buscando compreender os possíveis impactos – diretos e indiretos – sobre as condições de vida de grupos e populações.

No sentido de alcançar o presente escopo, a construção do estudo pautou-se no desenvolvimento de pesquisa do tipo exploratória e de natureza qualitativa, tendo como técnica empregada a revisão de literatura, sob o formato narrativo. Como complemento e aprofundamento da investigação, foi empregada a pesquisa documental e a análise de dados secundários.

2 | MARCADORES DA DIFERENÇA E INTERSECCIONALIDADE: CONFORMANDO LENTES PARA A LEITURA DA INTER-RELAÇÃO DO SOCIAL E O PROCESSO SAÚDE-ADOCIMENTO

A análise do processo saúde-doença-adoecimento conforma-se dentro do modo dinâmico e integrado das condições de vida dos sujeitos e grupos sociais, considerando as condições de saúde, individual e coletiva, como um produto das relações sociais, históricas, econômicas, culturais, subjetivas e biológicas. Cabe, portanto, entendê-lo como

[...] um processo social caracterizado pelas relações dos homens com a natureza (meio ambiente, espaço, território) e com outros homens (através do trabalho e das relações sociais, culturais e políticas) num determinado espaço geográfico e num determinado tempo histórico. (TANCREDI; BARRIOS; FERREIRA, 1998, p.29).

Desta forma, é possível inferir que o processo saúde-doença se constitui diante de vívidas determinações, em que as desigualdades existentes cerceiam o gozo de uma vida digna e saudável. A saúde, assim, deve ser tomada como uma dimensão da vida humana, diretamente relacionada com a possibilidade dos sujeitos/grupos/comunidades, ao longo de suas vidas, de acessarem os bens materiais e espirituais fundamentais para o desenvolvimento e exercício das suas potencialidades. Desconsiderando estas questões, assumindo uma visão puramente biológica, que considera o conceito de saúde como a ausência de doenças, a promoção das iniquidades em saúde ganha ainda mais lastro.

Nos estudos sobre a saúde e iniquidades em saúde, diversas teorias e perspectivas vêm sendo assumidas no sentido de atender a complexidade que análise exige, como a teoria da determinação social de saúde. Contudo, lacunas continuam em aberto, tais como: a constante redução do debate à indicadores, fatores e causalidade; dificuldade da incorporação de análises que atendam aos diversos aspectos de desigualdades.

Nesse horizonte, algumas análises têm assumido outras perspectivas que reconheçam as diferentes dimensões das desigualdades, para além do viés econômico. Os estudos dos marcadores sociais da diferença que surgem dentro das Ciências Sociais nas décadas de 1980 e 1990, recentemente começam a ganhar visibilidade nas discussões sobre o processo saúde-adoecimento. Aqueles analisam a forma que são constituídas socialmente as desigualdades e hierarquias entre os indivíduos, a produção e a reprodução das diferenças, e como estas se somam umas às outras, gerando experiências social quantitativamente dessemelhantes (PISCITELLI, 2012; ZAMBONI, 2014).

Articulando com o debate interseccional, a abordagem torna-se ainda mais significativa, uma vez que amplia a interpretação por um viés qualitativo, em que as os recortes de classe, raça/etnia, geração, sexualidade, localização geográfica, nacionalidade, religião e um conjunto de outras combinações, associam-se, adquirindo contornos propositivos (PISCITELLI, 2012).

O sujeito é tomado como um ser social e cultural, concebido nas tramas discursivas, em que as diversas variáveis não estão independentes entre si, mas “o eixo de diferenciação do indivíduo constitui o outro ao mesmo tempo em que é constituído pelos demais” (MELO; MALFITANO; LOPES, 2019, p. 1062).

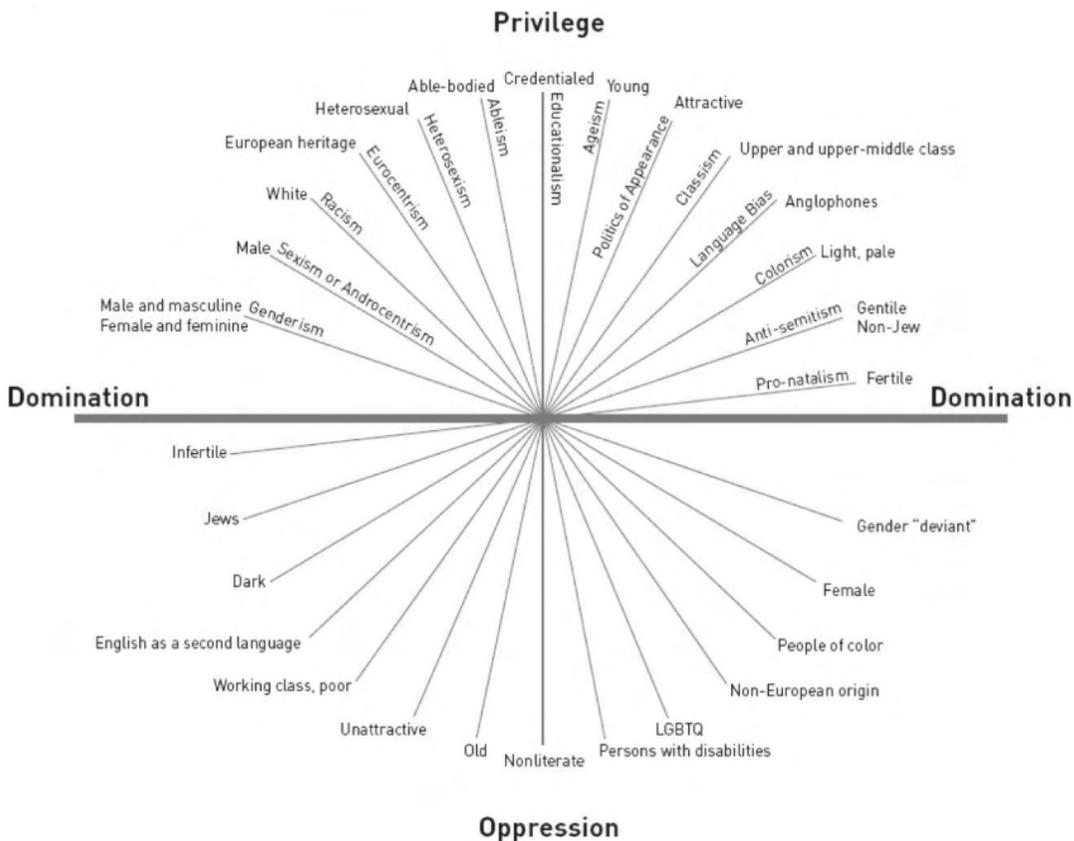


Diagrama 1 – Interseccionalidade como um sistema de opressão interligado

Fonte: (AWIS, s.d.)

Examinando o diagrama, observa-se que os marcadores são divididos pela linha *dominação*. As identidades que estão sobre ela são postas como hegemônicas, e as que estão sob o traço, subordinadas. Nos grupos dominantes, a combinação de características pode levar a vantagens/privilégios multiplicativos, ao posto que nos grupos à sombra da dominação, a intersecção de determinados marcadores agrava as experiências de vida de seus integrantes.

A interseccionalidade volta-se a captura dos efeitos estruturais e dinâmicos da associação entre dois ou mais eixos de subordinação e ao entendimento da forma de como esses marcadores produzem, reiteram e impulsionam as desigualdades. Como acrescentam Mello e Gonçalves (2010), estas variáveis preexistem ao nascimento dos indivíduos e se desenvolvem de forma a constituir maior ou menor inclusão/exclusão social, sendo consequência do confronto às identidades sociais hegemônicas. Desse modo,

[...] visibilidades, invisibilidades e silêncios se articulam em regimes de controle, disciplinamento e organização social, marcando dinâmicas de poder que criam uma geografia social, corporal e comportamental, produzindo cada vez mais corpos e vidas marginais (MELO; MALFITANO; LOPES, 2019, p. 1067).

Longe de considerar os discursos normativos como estáveis e fixos, a interseccionalidade compreende as categorias de análises como instrumentos que possibilitam a apreensão da dinamicidade entre diferenças e desigualdades, tradando-as como produtos sociais que adicionam ou subtraem acesso ou supressão de direitos (MELO; MALFITANO; LOPES, 2019).

Torna-se irremediável considerar essas combinações dentro das relações de poder estabelecidas, que podem ser agravadas ou atenuadas diante de variadas dimensões. Desta forma, Vencato (2014) pondera que ao tratar sobre uma relação de desigualdade, não se pode analisar um marcador isolado, mas, a partir de sua relação com os demais, visto que, o sujeito inserido em relações sociais desiguais não pode ser compreendido senão tomado em sua totalidade social, diante das diversas formas de opressão que podem se inter cruzar.

No campo da saúde, a abordagem interseccional amplia a compreensão das iniquidades, incluindo os modos complexos pelos quais os marcadores se relacionam e se robustecem mutuamente. Por certo, conforme Hancock (2007), esta perspectiva propõe uma lente de análise multiplicativa das diversas desigualdades em saúde. A abordagem interseccional na saúde combina as ideias de equidade e justiça social (OLIVEIRA *et al.*, 2020). Ao ganhar espaço nas pesquisas em saúde coletiva, aquela possibilita o enriquecimento do debate teórico desse campo, adicionando-se à compreensão dos dispositivos que demarcam as experiências individuais de adoecimento e cuidado em saúde e ao acesso aos recursos e serviços de saúde (COUTO; DANTAS, 2016; VENKATACHALAM *et al.*, 2020).

Esse percurso é inescusável, principalmente em se tratando da realidade brasileira, em que os fatores estruturais e institucionais, pautados em discriminações e violências, cooperam para a precarização das condições de vida e de saúde de grupos e populações. Para além dos marcadores, é importante observá-los em suas manifestações em diferentes campos e conjunturas da vida social, pois,

A saúde está imbricada nas experiências do indivíduo na sociedade, nas relações sociais e no acesso às teias socioeconômicas e ocupações essenciais, ou seja, é o contexto social e as experiências de vida coletivas e individuais que irão impactar de forma positiva ou negativa a sua saúde (SANTANA; MELO, 2021, p. 6).

A sobreposição de desigualdades gera discriminações contextuais, marcadas por variados eixos de opressão, que se alastram em contexto pandêmico, cabendo o

desvendamento do impacto desproporcional das iniquidades e as implicações para a saúde diante das discriminações múltiplas.

3 | MARCADORES SOCIAIS E A PANDEMIA DA COVID-19: ULTRAPASSAGEM DOS ASPECTOS REFERENTES AO PROCESSO SAÚDE-DOENÇA E A POTENCIALIZAÇÃO DAS INIQUIDADES

O liame que se estabelece entre as situações epidêmicas e pandêmicas e a vulnerabilidade social foi observado em diversos contextos históricos. Do passado um pouco mais longínquo, como nos casos de peste, tifo e cólera, outros que devastaram as populações ameríndias, como a varíola, gripe e malária, passando pela gripe espanhola, a gripe suína (H1N1) até chegarmos pela síndrome respiratória aguda grave (SARS), significativas desvantagens que demarcam as condições de vida e de saúde de determinados grupos e populações são observadas.

Diante de uma crise sanitária, os efeitos por ela sentidos, com raras exceções, acentuam-se entre as populações que se encontram em situações socialmente adversas. Como alerta Segata (2020, *online*) “fenômenos globais são sempre atuados a partir de contextos locais”, sendo irremediável, ao analisar a intensificação ou atenuação das condições de vulnerabilidade, considerar a posição ocupada por sujeitos e grupos num dado contexto. Conquanto, diante da pandemia da COVID-19, estudos indicam que a intensidade e alastramento dos seus impactos atingem desproporcionalmente regiões e países mais pobres (PIRES; CARVALHO; XAVIER, 2020).

Como asseveram Pires, Carvalho e Xavier (2020), em se tratando de epidemias de infecções respiratórias, estudos populacionais constatam que as desigualdades sociais interferem na taxa de transmissão e severidade de tais doenças. Ademais,

Se considerarmos como fatores de risco ter acima de 60 anos, ter sido diagnosticado com diabetes, hipertensão arterial, asma, doença pulmonar, doença cardíaca ou insuficiência renal crônica, a PNS sugere que 42% da população se encontra em algum grupo de risco. No entanto, os fatores de risco tampouco parecem estar distribuídos igualmente na população (PIRES; CARVALHO; XAVIER, 2020, [p. 2]).

A frequente utilização de transporte público, maior número de moradores por domicílio, precárias condições de moradia e saneamento, menor acesso aos serviços de saúde, situações de emprego e renda que dificultam o distanciamento social, dentre outras questões, empurram grupos e populações para uma exposição maior à COVID-19.

A desigualdade social tem impacto direto nos óbitos entre os mais pobres e com menor escolaridade. De acordo com os dados apresentados pelo Núcleo de Operações e Inteligência em Saúde da PUC-Rio, quanto menor o nível de escolaridade, maior a letalidade do vírus. As pessoas com nível superior com caso grave da COVID-19 possuíam

uma menor proporção de óbitos (22,5%), que aquelas sem escolaridade (71,3%), em que os negros apresentaram maior percentagem de óbitos em relação aos brancos, em todos os níveis (NOIS, 2020). Ainda segundo o Núcleo, esta realidade pode ser uma consequência das diferenças de renda, que impactam o acesso aos serviços básicos sanitários e de saúde.

Ao estabelecer um recorte sobre a população negra brasileira, que ainda está localizada dentre os mais pobres, pesquisas mostram dados significativos. De acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), as pessoas negras, no ano de referência de 2019, eram mais dependentes dos serviços públicos de saúde, em comparação com as pessoas brancas, uma vez que 20,1% das pessoas pardas, e 21,4% das pessoas pretas possuíam algum plano de saúde (médico ou odontológico), em comparação a 38,8% das pessoas brancas (IBGE, 2020a).

Segundo o boletim do Ministério da Saúde, tanto nas situações dos casos graves, quanto para óbitos em decorrência da doença, as pessoas negras (combinado categorias de raça/cor parda e preta) são as mais atingidas (BRASIL, 2020), como pode ser observado nos gráficos 1 e 2. O percentual de pacientes pretos e pardos que vieram à óbito (54,78%) foi maior do que os brancos (37,93%):

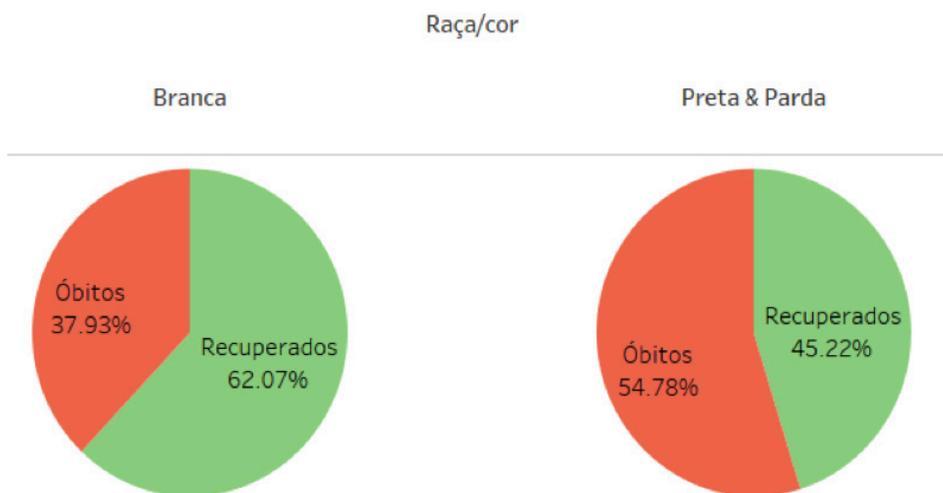


Gráfico 1 – Percentual de óbitos ou recuperados por Raça/Cor – Maio/2020

Fonte: (Núcleo de Operações e Inteligência em Saúde, 2020)

A taxa de pessoas brancas recuperadas é bem superior à de pessoas negras, tanto em leitos de enfermaria, quanto em UTI. Em contraponto, a taxa de óbito de pessoas negras é maior nos dois tipos de leitos:

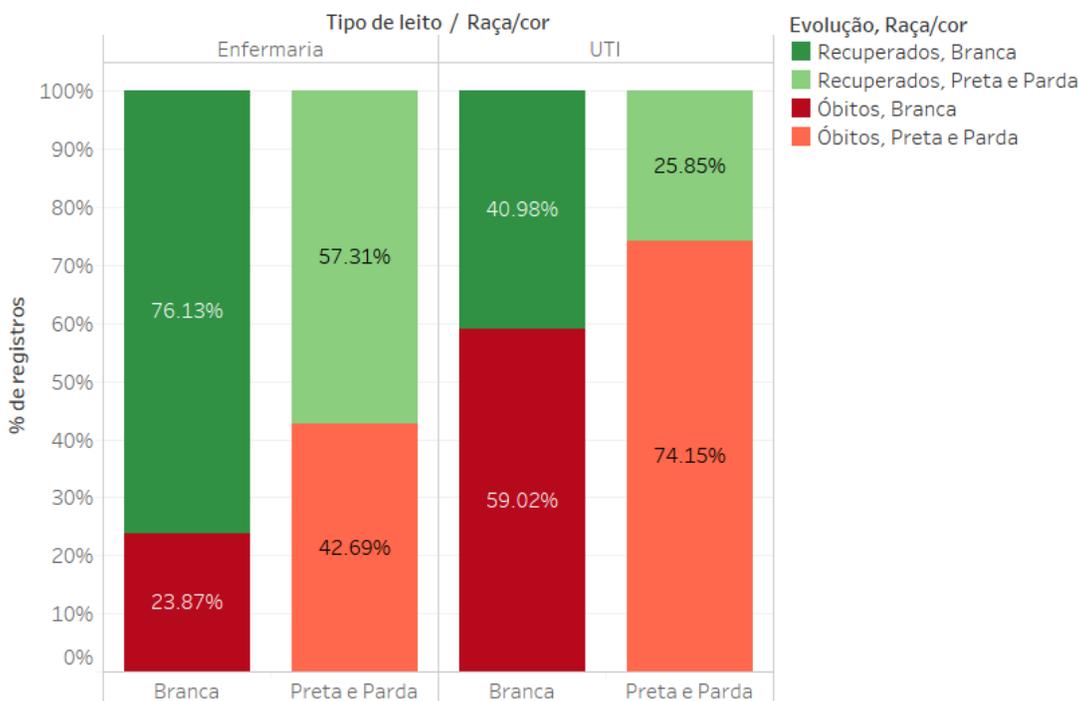


Gráfico 2 – Proporção de óbitos e recuperados para pacientes internados em enfermaria e UTI por Raça/Cor – Maio/2020

Fonte: (Núcleo de Operações e Inteligência em Saúde, 2020)

Tais diferenças podem ser explicadas pelas desigualdades sociais, distinções da pirâmide etária e distribuição geográfica (NOIS, 2020). Como indica o boletim da Secretaria Municipal de São Paulo, os moradores de áreas periféricas possuem 10 vezes mais chances de morrer por COVID-19 do que os de regiões centrais (SÃO PAULO, 2020).

Não existe, portanto, uma questão biológica para maior incidência de internações e óbitos nas pessoas negras (MUNIZ *et al.*, 2020), na verdade, o racismo enquanto determinante social da saúde, expõe a população negra a situações mais vulneráveis de adoecimento e de morte (GOES *et al.*, 2020). Não considerar tais questões reverbera desigualdades e inviabiliza a existência, condições e qualidade de vida dessa população.

Considerando, ainda, que as pessoas negras estão mais representadas nos indicadores negativos em relação a renda e inserção no mercado informal de trabalho, estando expostos a situações de pobreza e a empregos precários, o atendimento às medidas de distanciamento social é praticamente impossível, deixando-os ainda mais vulneráveis em contexto da COVID-19.

Nesse ínterim, é inevitável estabelecer a relação entre o agravamento da doença e

as mortes por ela provocadas no Brasil com a questão étnico-racial, uma vez que o racismo estrutural “integra a organização social, política, econômica e cultural da sociedade e é responsável por dar sentido, lógica e tecnologia para os processos de desigualdade e violência” (FARIAS; LEITE JÚNIOR, 2021, [p. 8]).

Ainda que a taxa de mortalidade da COVID-19 seja superior entre os homens, o efeito socioeconômico da pandemia é voraz contra os negros e as mulheres (ONU MULHERES, 2020). Neste horizonte, já marcado por uma intensa crise econômica, o crescimento da pobreza multidimensional coloca-se como uma realidade dramática.

O extremo hostil dessa estrutura desigual estão as pessoas em situação de rua, que costumemente enfrentam inúmeras dificuldades para suprirem suas necessidades básicas. Subestimados e naturalizados no ambiente urbano, face a políticas públicas fragmentadas e ineficazes, essas pessoas encontram enormes desafios para seguir as medidas de prevenção e disseminação do coronavírus (isolamento social, uso de máscaras e cuidados com a higiene pessoal) e acessar seus direitos (HONORATO; OLIVEIRA, 2020).

Grupos étnico-raciais encontram-se também suscetíveis ao cenário de vulnerabilidade e pobreza, ampliados em contexto pandêmico. Logo, a alta transmissibilidade do vírus, a escassez da assistência médica, a logística de transportes dos doentes e a subnotificação, colocam os povos indígenas em uma situação ainda mais complexa (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

Além disso, como alerta o documento da ONU Mulheres Brasil, muitas comunidades quilombolas, situadas em regiões rurais ou semirurais, possuem pouco acesso à água potável, a equipamentos de proteção individual (EPIs), ao saneamento, a energia elétrica, além de se encontram em situação de insegurança alimentar. Conjuntamente, lideranças quilombolas vêm denunciando a ausência de dispositivos e informações referentes ao auxílio emergencial para as comunidades das áreas rurais e florestais (ONU MULHERES, 2020).

A pandemia da COVID-19 tem produzido, ainda, influxos no setor econômico e no mercado de trabalho. Com o crescimento do desemprego, entre os meses de maio e agosto de 2020, a taxa de desocupação entre as mulheres nas grandes regiões brasileiras foi de 16,2%, enquanto a dos homens foi de 11,7% (IBGE, 2020b).

A partir do recorte de raça/cor, a taxa foi superior entre os pretos e pardos (15,4%) do que para as pessoas brancas (11,5%). O setor de serviços, onde mais se contrata mulheres, foi o mais afetado em relação ao saldo negativo de empregos (IBGE, 2020b). Além do aumento do desemprego e diminuição dos postos de trabalho, a pandemia resultou em rendimentos mais baixos, exacerbando ainda mais as desigualdades entre negros e brancos e homens e mulheres.

A pesquisa *Sem parar: o trabalho e a vida das mulheres na pandemia*, realizada

pela Gênero e Número e Sempreviva Organização Feminista, traz as desigualdades de raça entre as mulheres, mercado de trabalho e pandemia, indicando que 58% das mulheres desempregadas são negras, 39% brancas e 2,5% são indígenas ou amarelas (GN/SOF, 2020).

No que se refere aos riscos relativos à sustentação das despesas familiares, o impacto da pandemia sobre as mulheres que residem nas zonas rurais é maior, se comparado às que moram nas cidades, como pode ser observado no gráfico 3. Ao analisar os números, é necessário considerar as condições de vida das moradoras rurais e o acesso precário às políticas públicas, sobretudo nas regiões mais pobres do Brasil, que impactam profundamente estas personagens, exacerbando ainda mais as disparidades de gênero (HEREDIA; CINTRÃO, 2006).

Importa destacar ainda que as dificuldades vivenciadas por mulheres das zonas rurais e urbanas são, em medida, diferenciadas. Ao passo que para as moradoras do campo o maior impasse, diante da falta de renda, é custear as contas básicas, para as mulheres que residem nas cidades, é o pagamento do aluguel (GN/SOF, 2020).

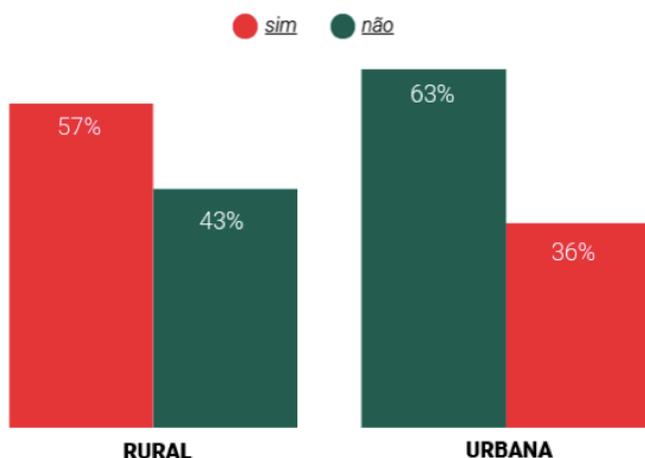


Gráfico 3 – A pandemia do coronavírus e a situação de isolamento social colocaram a sustentação da casa em risco?

Fonte: (GN/SOF, 2020)

Coadunada a tais assimetrias está a feminização da pobreza, que deve ser vista para além de uma abordagem quantitativa, considerando o sistema econômico e social e as relações de poder ali imbricadas, que mantêm esse lugar para as mulheres na sociedade. Assim, é possível compreender que a pobreza carrega efeitos gendrados, marcados pelas “especificidades de gênero” (LAURETIS, 1989).

As disparidades não findam e se fazem ainda mais presentes no âmbito doméstico. Adentrando no assunto do trabalho não-remunerado, sabe-se que as mulheres gastam mais horas por semana com tarefas domésticas e do cuidado que os homens, relações exacerbadas frente à COVID-19.

A dupla jornada de trabalho, que corresponde a responsabilidade pelo trabalho remunerado e pelas atividades domésticas, já era uma realidade vivenciada pelas mulheres antes da crise instalada pelo coronavírus. Conforme os dados disponibilizados pela *Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua – Outras formas de trabalho*, no país, em 2019, as mulheres ocupadas dedicaram em média 8,1 horas semanais a mais às atividades de afazeres que os homens ocupados. A problemática é intensificada a partir do recorte de raça/cor, uma vez que as mulheres negras dispõem maior proporção de trabalho doméstico do que as brancas (IBGE, 2020c).

Em relação ao cuidado, a pesquisa da Gênero e Número e da Sempre Viva Organização Feminista traz o abalo estrutural gerado pela pandemia na vida das mulheres. Nesse cenário, o cuidado e o trabalho remunerado se sobrepõem na vida das mulheres, em que, das participantes da pesquisa, 72% afirmaram que aumentou a necessidade do trabalho de monitorar ou fazer companhia dentro do domicílio. Além disso, 50% das entrevistadas passaram a cuidar de alguém na pandemia, sendo que 80,6% passaram a cuidar de familiares, 24% de amigos/as e 11% de vizinhos. Ainda segundo a pesquisa, a maior responsabilização pelo cuidado de outra pessoa durante a pandemia recai sobre as mulheres que residem nas zonas rurais, atingindo 62% (GN/SOF, 2020).

Outras problemáticas são também intensificadas pelas mudanças no cotidiano da população causada pela pandemia e pelas medidas de restrição dela decorrentes, em que índices alarmantes de violência ganham destaque. Nesse horizonte, diminuíram os casos de violência na rua, mas aumentaram as agressões no ambiente doméstico. Segundo os dados disponibilizados pelo Anuário Brasileiro de Segurança Pública 2021, houve um aumento de agressões dentro de casa, de 42% em 2019, para 48,8% em 2020 (FBSP, 2021).

Em relação à violência doméstica, os registros de lesão corporal caíram 7,4% do ano de 2019 para 2020, mas com o aumento de 16,3% de ligações de violência doméstica no 190 e a impressionante marca de mais de 230 mil denúncias feitas por mulheres relacionadas a este tipo de violência (desconsiderando os casos do Estado do Ceará, que não informou) (FBSP, 2021). Contudo, é importante compreender que a queda dos números reflete os impasses enfrentados para registrar a violência, uma vez que o agressor passou a ficar mais tempo com a vítima. O relatório indica ainda o aumento de 0,7% do número de feminicídio no Brasil, sendo o perfil das vítimas: mulheres entre 18 e 44 anos (74,7%), negras (61,8%) e mortas por companheiros ou ex-companheiros (81,5%) (FBSP, 2021).

A situação de vulnerabilidade das mulheres pode ser acentuada ainda mais, pois,

padecendo sob os efeitos associados da discriminação de gênero e raça/etnia, mulheres e meninas indígenas e quilombolas acabam sujeitas a índices preocupantes de violência (SANTOS, 2020; ONU MULHERES, 2020).

A população LGBTQIA+ também é diretamente atravessada por violências, desigualdades e invisibilidades que se afloram diante da atual crise de saúde pública. De acordo com o Anuário Brasileiro de Segurança Pública, dados oficiais relativos ao ano de 2020 revelam aumento de 20,9% nos registros de lesão corporal, 24,7% nos homicídios e 20,5% nos registros de estupro contra essa população. Todavia, como destaca o documento, mesmo diante da mortalidade violenta de pessoas LGBTQIA+ no Brasil, 8 das 27 unidades da federação não souberam indicar o número de homicídios dessa população em seu território (FBSP, 2021).

As medidas de contenção da transmissão do novo *coronavírus*, como ficar em casa e manter o distanciamento social, a intensificação do estresse e a exposição a rejeição de familiares aumentam o risco da violência, com distinto abalo sobre idosos e jovens (ONU, 2020). As ruas também se colocam enquanto espaços violentos contra essa população, onde maus tratos, abusos e crimes de ódio não são casos isolados, mas latentes diante das restrições de movimento causadas pela pandemia. Nesse horizonte, escancara-se a discriminação de corpos dos quais sexualidades e gêneros fogem do padrão cisgênero e heterossexual, em que a incessante reprodução de discursos e atos se voltam para variados tipos de opressão contra os sujeitos fora da “norma”: física, psicológica, econômica e social (NOGUEIRA *et al.*, 2018).

Frente à relativização, invisibilização e omissão dos direitos dessa população,

É possível evidenciar uma série de indicadores que denotam a defasagem na promoção e proteção dos direitos humanos das pessoas LGBTI+, tais como: desemprego, sobretudo entre pessoas transgênero; redes de apoio fragilizadas; racismo estrutural; LGBTIfobia no acesso aos serviços de saúde; dificuldades no atendimento integral às demandas e especificidades de saúde; barreiras no acesso à moradia e à alimentação; violências física, sexual, verbal e psicológica; morte; perpetuação do estigma e discriminação; estereótipos, sofrimento emocional (SANTANA; MELO, 2021, p. 6).

Nessas latitudes, as pessoas LGBTQIA+ são particularmente afetadas pelos efeitos da pandemia, aprofundando vulnerabilidades que precedem a COVID-19. Estruturas desiguais ficam ainda mais expostas, favorecendo diferenciações de disseminação do vírus e suas consequências, que agudizam as assimetrias e iniquidades.

Outras populações também carregam marcadores que acirram o impacto da COVID-19 dentro de uma estrutura marcada por disparidades: imigrantes internacionais e refugiados. Na história atual dos deslocamentos migratórios internacionais existe uma tendência de políticas restritivas e de controle dos fluxos de pessoas, mesmo em tempos de maior aceitação de entrada de imigrantes. A situação se agrava principalmente em

momentos em que o apoio à entrada de imigrantes é reduzido ou quando há preocupações relativas à movimentação internacional de pessoas, como é o caso da proliferação mundial do vírus SARS-CoV-2.

Em contexto da grave crise sanitária global, as medidas adotadas por autoridades políticas e sanitárias contra os movimentos migratórios parecem ser mais rígidas e de maior duração do que aquelas assumidas frente à circulação de pessoas dentro dos países, nas zonas urbanas acometidas pelo vírus e aquelas com relação à movimentação de turistas (LEÃO; FERNANDES, 2020).

Pessoas que já vivenciavam situações hostis – marcadas por desigualdades sociais, desemprego, violência, intolerância, perseguição relacionadas à raça, etnia, religião, nacionalidade, grupo social ou opinião política – e buscavam melhorar sua condição de vida, deparam-se a um progressivo fechamento das fronteiras. Na verdade, como alerta Silva e Di Pierro (2021, [p. 5]),

Em geral, migrantes – econômico/laborais ou refugiados –, a despeito de suas diferenças, já eram tratados, muito antes da pandemia, como um problema a ser enfrentado e combatido pelos Estados Nacionais. Nomeados, muitas vezes, como *ilegais*, *clandestinos*, *irregulares* e *deportados*, eles eram, constantemente, alvos de semânticas negativas e “policialescas” que evocavam a intolerância, a violência, o desemprego, o isolamento, o preconceito, a pobreza, a condenação, a fiscalização, a punição e, até mesmo, a detenção.

As políticas restritivas e a militarização das fronteiras, movimentos exacerbados pela emergência novo coronavírus, limitam liberdades e reiteram a estigmatização de determinados países, regiões, raças, etnias, gêneros e religiões (SILVA; DI PIERRO, 2021). Como expõe Ventura (2016, p. 62), “a associação entre o estrangeiro e a doença acompanha a história das epidemias” e condiciona, até nos dias de hoje, “o seu potencial de induzir ou justificar violações de direitos humanos”.

Fernandes, Baeninger e Demétrio (2020) alertam ainda que os trabalhadores migrantes, apresentando a dificuldade de inserção no mercado formal de trabalho, normalmente assumindo subempregos sem direitos à proteção social, espaços laborais com altos riscos à saúde do trabalhador ou ocupações informais, acabam ficando mais expostos a trabalhos precarizados, perda de empregos e salários em contexto pandêmico. Ademais, o acesso às políticas de proteção social coloca-se como um verdadeiro impasse enfrentado pelas famílias migrantes.

Pessoas em situação de privação de liberdade também sofrem com os efeitos da crise sanitária, principalmente em cenário brasileiro. A condição de aprisionamento, que sozinha atua na potencialização de doenças e agravos (frente à inexistência de serviços de atenção permanente, superlotação das celas e péssimas condições de habitabilidade), com a pandemia da COVID-19 e diante de ações pontuais e ineficientes executada pelo

Estado, tem-se o epicentro da necropolítica, considerando as sobreposições de gênero, sexualidade e geração na amplificação das vulnerabilidades. Esta realidade escancara, de forma abrupta, as faces cruéis do aprisionamento no Brasil e a ausência de políticas públicas efetivas voltadas às pessoas privadas de liberdade (CURCIO *et al.*, 2020).

Diante do exposto e dos recortes aqui trabalhados, a crise multidimensional avivada pelo novo coronavírus tenciona as condições de vida e de saúde das populações, impactando diversos setores da vida social e redesenhando relações, dinâmicas e espaços. A COVID-19, longe de se figurar como uma doença democrática e descolada de aspectos estruturais, apresenta relação direta com questões macrossociais e afeta de modo desproporcional determinados segmentos populacionais.

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do cenário pandêmico em análise, sua conflagração não se dá apenas nas instâncias biomédica e epidemiológica, trazendo impactos sociais, econômicos, políticos, culturais e históricos ainda não mensuráveis. Desigualdades e violências são multiplicadas e estendidas, e, em seus múltiplos vieses, provocam um padecimento coletivo. Nesse horizonte, a possibilidade de alguns grupos sociais acessarem os bens materiais e serviços fundamentais para o desenvolvimento e exercício das suas potencialidades ganha contornos dramáticos.

Os múltiplos efeitos provocados pela pandemia intensificaram as disparidades de classe, gênero, raça, etnia, sexualidade, localização, dentre outros marcadores, firmando um pesado fardo àqueles corpos que apresentam intersecções. É imperioso, portanto, desenvolver uma abordagem interseccional que possibilite considerar o impacto desproporcional da COVID-19 na saúde e nas condições de vida das populações, especialmente em se tratando do quadro nacional, onde aspectos estruturais, fundados em assimetrias e violências, ferem e negligenciam existências.

O enfrentamento dessa realidade carece de estratégias que estejam atentas à organização social, suas relações e disparidades, tendo como cerne a luta contra questões sociais complexas. Ações amplas, múltiplas e integradas são urgentes para atender aos diversos fluxos e avenidas interseccionais que atravessam o processo saúde-adoecimento e favorecem diferenciações de disseminação SARS-CoV-2 e suas consequências.

REFERÊNCIAS

ASSOCIATION FOR WOMEN IN SCIENCE (AWIS). **Intersectionality**: A critical Framework for STEM Equity. s.d. Disponível em: https://www.awis.org/wp-content/uploads/AWIS_FactSheet_Intersectionalityv4.pdf. Acesso em: 7 abr. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico coronavírus - N34**. 2020. Disponível em: <https://coronavirus.saude.gov.br/boletins-epidemiologicos>. Acesso em: 12 mai. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Coronavírus Brasil**: Pannel Coronavírus. 29 ajul. 2021. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br>. Acesso em: 29 jul. 2021.

CALDWELL, Kia Lilly. **Health Equity in Brazil**: Intersections of Gender, Race, and Policy. Urbana: University of Illinois Press, 2017.

COUTO, Marcia Thereza; DANTAS, Suellen Maria. Gênero, masculinidades e saúde em revista: a produção da área na revista Saúde e Sociedade. *In: Saúde & Sociedade*, v. 25, n. 4, out./dez. 2016.

CURCIO, Fernanda Santos *et al.* População em situação de privação de liberdade, acesso à saúde e vulnerabilidade em tempos pandêmicos. *In: Congresso Internacional Interdisciplinar em Sociais e Humanidades*, 9., 2020, Campos dos Goytacazes-RJ. **Anais [...]**. Campos dos Goytacazes: ANINTER, 2020.

FARIAS, Magno; LEITE JÚNIOR, Jaime Daniel. Vulnerabilidade social e COVID-19: considerações a partir da terapia ocupacional social. *In: Cadernos Brasileiros de Terapia Ocupacional*, 2021.

FERNANDES, Duval; BAENINGER, Rosana; DEMÉTRIO, Natália. Resultados da Pesquisa: Impactos da pandemia da COVID-19 nas migrações no Brasil. *In: BAENINGER, Rosana et al. (Org.). Impactos da pandemia de COVID-19 nas migrações internacionais no Brasil*. Campinas: NEPO/UNICAMP, 2020.

FÓRUM BRAILEIRO DE SEGURANÇA PÚBLICA (FBSP). **Anuário Brasileiro de Segurança Pública 2021**. 2021. Disponível em: <https://forumseguranca.org.br/wp-content/uploads/2021/07/anuario-2021-completo-v6-bx.pdf>. Acesso em: 17 jul. 2021.

GÊNERO & NÚMERO (GN). Sempreviva Organização Feminista (SOF). **Sem parar**: o trabalho e a vida das mulheres na pandemia. 2020. Disponível em: http://mulheresnapandemia.sof.org.br/wp-content/uploads/2020/08/Relatorio_Pesquisa_SemParar.pdf. Acesso em: 20 jun. 2021.

HANCOCK, Ange-Marie. When multiplication doesn't equal quick addition: examining intersectionality as a research paradigm. *In: Perspective on Politics*, v.5, n.1, 2007.

HEREDIA, Beatriz Maria Alásia de. CINTRÃO, Rosângela Pezza. Gênero e acesso a políticas públicas no meio rural brasileiro. *In: Revista NERA*, Presidente Prudente, a. 9, n. 8, p. 1-28, jan./jun. 2006.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Diretoria de Pesquisas. Coordenação de Trabalho e Rendimento. **Pesquisa nacional de saúde - 2019**: informações sobre domicílios, acesso e utilização dos serviços de saúde - Brasil, grandes regiões e unidades da federação. Rio de Janeiro: IBGE, 2020a.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios PNAD COVID-19**. Agosto/2020 - Resultado mensal. 2020b. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101755.pdf>. Acesso em: 15 mai. 2021.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios**: Outras formas de trabalho 2019. 2020c. Disponível em: https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101722_informativo.pdf. Acesso em: 10 jul. 2021.

LAURETIS, Teresa de. **Technologies of Gender**: Essays on Theory, Film and Fiction. Bloomington: Indiana University Press, 1989.

MELO, Késia Maria; MALFITANO, Ana Paula; LOPES, Roseli. Os marcadores sociais da diferença: contribuições para a terapia ocupacional social. *In: Cadernos Brasileiros de Terapia Ocupacional*, v. 28, n. 3, p. 1061-1071, 2020.

MELLO, Luiz; GONÇALVES, Eliane. Diferença e interseccionalidade: notas para pensar práticas em saúde. *In: Revista Cronos*, v. 11, n. 2, p. 163-173, 2010.

NOGUEIRA, Leonardo *et al.* (Org.). **Hasteemos a bandeira colorida** – diversidade sexual e de gênero no Brasil. São Paulo: Expressão Popular, 2018.

NÚCLEO DE OPERAÇÕES E INTELIGÊNCIA EM SAÚDE (NOIS). **Nota Técnica 11 – 27/05/2020**: Análise socioeconômica da taxa de letalidade da COVID-19 no Brasil. 2020. Disponível em: <https://ponte.org/wp-content/uploads/2020/05/NT11-Análise-descritiva-dos-casos-de-COVID-19.pdf>. Acesso em: 10 mai. 2021.

OLIVEIRA, Elda *et al.* Contribuição da interseccionalidade na compreensão da saúde-doença-cuidado de homens jovens em contextos de pobreza urbana. *In: Interface*, v. 24, 2020.

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS. ONU Mulheres Brasil. **Informe v2 15.10.2020** - Incorporando mulheres e meninas na resposta à pandemia de COVID-19. 2020. Disponível em: https://www.onumulheres.org.br/wp-content/uploads/2020/12/COVID19_2020_informe2.pdf. Acesso em: 10 mar. 2021.

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS (UNITED NATIONS). General Assembly. **Protection against violence and discrimination based on sexual orientation and gender identity**. p. 3-25, 2020. Disponível em: <https://documents-dds-ny.un.org/doc/UNDOC/GEN/N20/197/62/PDF/N2019762.pdf?OpenElement>. Acesso em: 20 jun.2021.

PIRES, Luiza Nassif; CARVALHO, Laura; XAVIER, Laura de Lima. COVID-19 e desigualdade: a distribuição dos fatores de risco no Brasil. *In: ResearchGate*, abr. 2020. Disponível em: <https://ondasbrasil.org/wp-content/uploads/2020/04/COVID-19-e-desigualdade-a-distribuição-dos-fatores-de-risco-no-Brasil.pdf>. Acesso em: 20 mai. 2021.

PISCITELLI, Adriana. Interseccionalidades, direitos humanos e vítimas. *In: MISKOLCI, Richard; PELÚCIO, Larissa (orgs.). Discursos fora da ordem: sexualidades, sabers e direitos*. São Paulo: Annablume, 2012.

SANTANA, Alef Diogo; MELO, Lucas Pereira de. Pandemia de covid-19 e população LGBTI+. (In) visibilidades dos impactos sociais. *In: Sexualidad, Salud y Sociedad*, Rio de Janeiro, n. 37, p. 1-19, 2021.

SANTOS, Thaís Helena. Material informativo ajuda mulheres indígenas a denunciarem violência doméstica. *In: Jornal da USP*, 15 set. 2020. Disponível em: <https://jornal.usp.br/universidade/material-informativo-ajuda-mulheres-indigenas-a-denunciarem-violencia-domestica/>. Acesso em: 10 jun. 2021.

SÃO PAULO. Secretaria Municipal de Saúde. **Boletim Quinzenal n.3, de 30 de abril de 2020**. 2020. Disponível em: https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/saude/vigilancia_em_saude/index.php?p=295572. Acesso em: 10 fev. 2021.

SEGATA, Jean. A importância das Ciências Humanas na pesquisa e combate às pandemias. *In: UFRGS Notícias*, 2020. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/ifch/index.php/br/a-importancia-das-ciencias-humanas-na-pesquisa-e-combate-as-pandemias>. Acesso em: 7 abr. 2021.

SILVA, Rita de Cassia; DI PIERRO, Maria Clara. **Os impactos da COVID-19 nas migrações internacionais e na efetivação de direitos educativos de migrantes e refugiados adultos** – notas

de pesquisa. 2021. Disponível em: <https://preprints.scielo.org/index.php/scielo/preprint/view/1942/version/2061>. Acesso em: 20 jul. 2021.

TANCREDI, Francisco; BARRIOS, Susana; FERREIRA, José Henrique. **Planejamento em saúde**. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública/ Instituto para o Desenvolvimento da Saúde, 1998.

VENCATO, Anna Paula. A diferença dos outros: discursos sobre diferenças no curso Gênero e Diversidade na Escola da UFSCar. *In: Contemporânea*, v. 4, n.1, p. 211-229, 2014.

VENKATACHALAM, Deepa *et al.* 'Marginalizing' health: employing an equity and intersectionality frame. *In: Saúde Debate*, Rio de Janeiro, v. 44, n. especial 1, p. 109-119, jan. 2020.

VENTURA, Deisy de Freitas Lima. Impacto das crises sanitárias internacionais sobre os direitos dos migrantes. *In: Sur - Revista Internacional de Direitos Humanos*, São Paulo, v. 13, n. 23, p. 61-75, 2016.

ZAMBONI, Marcio. Marcadores Sociais da Diferença. *In: Sociologia: grandes temas do conhecimento (Especial Desigualdades)*, São Paulo, v. 1, p. 14-18, 1 ago. 2014.

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

Data de aceite: 16/09/2021

Maria de Lourdes Ferreira Medeiros de Matos

Faculdade Metropolitana São Carlos
Bom Jesus do Itabapoana-RJ
<https://lattes.cnpq.br/5995684153528839>

Alcemar Antônio Lopes de Matos

Faculdade Metropolitana São Carlos
Bom Jesus do Itabapoana-RJ
<https://lattes.cnpq.br/1033715849447118>

RESUMO: Desde o início da disseminação da pandemia da COVID-19 um esforço internacional da comunidade científica mundial tem buscado caracterizar melhor as sequelas extrapulmonares associadas à saúde e o impacto negativo agudo ou crônico da infecção pelo SARS-CoV-2 na saúde mental, especialmente na depressão, tem sido cada vez mais estudado. Diante disso, entende-se que a perturbação do sistema imunológico desencadeada pela infecção pode induzir a sequelas psicopatológicas. Nesse contexto, o interesse em aprofundar a pesquisa sobre marcadores inflamatórios é importante, a fim de investigar a possível associação entre inflamação de baixo grau persistente, conforme observado em transtornos de humor, e sintomas psicopatológicos no acompanhamento de pacientes com COVID-19. Assim, diante do efeito alarmante da infecção por COVID-19 na população, os insights modernos sobre inflamação em psiquiatria e a observação existente de uma piora na saúde mental, este

estudo teve como objetivo aprofundar, através de uma revisão de literatura, a pesquisa sobre marcadores inflamatórios na depressão e sua relação com a imunidade em pacientes com COVID-19. concluiu-se que os pacientes com infecções por SARS-CoV-2 devem ser avaliados precocemente quanto a sintomas neurológicos, psicológicos e outros sinais patológicos, tendo em mente que a conscientização e manejo das complicações neurológicas relacionadas à infecção são essenciais para melhorar o prognóstico dos pacientes em estado crítico.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19, Marcadores Inflamatórios, Depressão, Sistema Imunológico.

ABSTRACT: Since the beginning of the spread of the COVID-19 pandemic, an international effort by the world scientific community has sought to better characterize the extrapulmonary sequelae associated with health and the acute or chronic negative impact of SARS-CoV-2 infection on mental health, especially in depression, has been increasingly studied. Therefore, it is understood that the disturbance of the immune system triggered by the infection can induce psychopathological sequelae. In this context, the interest in furthering research on inflammatory markers is important in order to investigate the possible association between persistent low-grade inflammation, as observed in mood disorders, and psychopathological symptoms in the follow-up of patients with COVID-19. Thus, given the alarming effect of COVID-19 infection in the population, modern insights into inflammation in psychiatry

and the existing observation of worsening mental health, this study aimed to deepen, through a literature review, research on inflammatory markers in depression and its relationship with immunity in patients with COVID-19. It was concluded that patients with SARS-CoV-2 infections should be evaluated early for neurological, psychological and other pathological signs, bearing in mind that awareness and management of the neurological complications related to the infection are essential to improve the prognosis of critically ill patients.

KEYWORDS: COVID-19, Inflammatory Markers, Depression, Immune System.

1 | INTRODUÇÃO

A COVID-19 é causada pelo SARS-CoV-2, que pertence a uma família de coronavírus com alta patogenicidade e está associada a uma série de desfechos respiratórios. Os coronavírus são vírus de RNA com envelope que infectam e causam doenças em uma variedade de animais e humanos.

As doenças respiratórias virais estão associadas à consequências psicopatológicas agudas e de longa duração nos sobreviventes e não há dúvidas sobre a associação da COVID-19 com sintomas respiratórios. No entanto, evidências convergentes sugerem que esse vírus não está confinado somente aos pulmões, podendo afetar vários órgãos e células, incluindo aquelas do sistema imunológico, baço, nódulos linfáticos, traqueia, brônquios, túbulos renais distais, intestino e neurônios. Mais especificamente, uma análise imuno-histoquímica revelou que o SARS-CoV é capaz de infectar o sistema nervoso central (SNC) e está implicado em algumas patologias cerebrais e psiquiátricas (MAZZA et al., 2020).

Essas descobertas já haviam sido constatadas em estudo de Arbor et al. (2000), que observaram a presença de outros coronavírus em autópsias do cérebro humano de pacientes com esclerose múltipla. Como a maioria desses vírus compartilha uma estrutura viral semelhante e vias de infecção, considera-se que este achado anterior também possa ser aplicável para a COVID-19, especialmente porque, embora o envolvimento do sistema respiratório seja mais comumente observado em pacientes confirmados com a doença, várias manifestações neurológicas e psiquiátricas têm sido relatadas, o que levanta a noção do potencial de neurotropismo do SARS-CoV-2 (CONDE CARDONA et al., 2020).

O impacto negativo agudo e/ou crônico da infecção por SARS-CoV-2 na saúde mental, especialmente na depressão, é cada vez mais descrito. Simultaneamente, a pandemia influenciou a sintomatologia depressiva ao modificar as estruturas econômicas, sociais e políticas, além de afetar a rotina diária. Em ambos os casos, as perturbações imunológicas associadas que favorecem um estado pró-inflamatório podem estar subjacentes a um risco aumentado de sintomatologia depressiva (ZHU et al., 2020).

Uma elevação resultante na carga depressiva global poderia sobrecarregar ainda

mais a infraestrutura de saúde mental e contribuir para uma série de piores resultados de saúde, incluindo diminuição da qualidade de vida. Diante disso, entende-se que a perturbação do sistema imunológico desencadeada pela infecção pode induzir a sequelas psicopatológicas. A disseminação da pandemia da COVID-19 pode estar, portanto, associada a implicações psiquiátricas, sendo importante investigar esses impactos, considerando também o efeito de preditores inflamatórios.

Nesse contexto, o interesse em aprofundar a pesquisa sobre marcadores inflamatórios é relevante, a fim de investigar a possível associação entre inflamação de baixo grau persistente, conforme observado em transtornos de humor, e sintomas psicopatológicos no acompanhamento de pacientes com COVID-19. Tal abordagem pode permitir a identificação de possíveis novos alvos específicos para o tratamento de condições neuropsiquiátricas relacionadas à inflamação.

Assim, diante do efeito alarmante da infecção por COVID-19 na população, os insights modernos sobre inflamação em psiquiatria e a observação existente de uma piora na saúde mental, este estudo tem como objetivo aprofundar a pesquisa, através de uma revisão de literatura, sobre marcadores inflamatórios na depressão e sua relação com a imunidade em pacientes com COVID-19.

2 | A HIPÓTESE DOS MARCADORES INFLAMATÓRIOS NA DEPRESSÃO

A depressão é uma das principais causas de incapacidade em todo o mundo, com uma prevalência global de 2,6–5,9%. Estudo de Liu et al. (2020), sobre o fardo das doenças em todo o mundo, constatou que o número total estimado de pessoas que vivem com depressão aumentou 49,86% de 1990 a 2017, com projeções de que se torne a principal causa de sobrecarga de todas as condições de saúde até 2030.

A depressão é caracterizada por períodos de baixo humor, cognição alterada, incluindo funcionamento ocupacional prejudicado e deficiência psicossocial e, apesar das opções farmacoterapêuticas disponíveis, 30-60% dos pacientes não respondem aos tratamentos disponíveis e a taxa de remissão da doença costuma ser <50%, enquanto as taxas de recorrência são >85% de um episódio depressivo e em média cerca de ≥ 50% em 6 meses da remissão clínica presumida (SIM et al., 2016).

Um grande corpo de evidências sugere que a inflamação tem papel central na patogênese da depressão. As primeiras evidências foram derivadas de pacientes com hepatite que receberam imunoterapia com interferon alfa, onde muitos desenvolveram sintomas psiquiátricos, incluindo depressão (RENAULT et al., 1987).

Pesquisas subsequentes mostraram que a administração de endotoxinas em baixas doses aumenta os marcadores sistêmicos de inflamação, incluindo fator de necrose

tumoral alfa (TNF α) e interleucina 6 (IL-6) e sintomas de depressão. Adicionalmente, foi demonstrada a correlação entre citocinas inflamatórias elevadas e sintomas depressivos e níveis aumentados dos marcadores inflamatórios proteína C reativa de alta sensibilidade (hs-CRP) e IL-6 mostraram ser fatores de risco para depressão subsequente (LI et al., 2018).

Na década de 1990, foram propostas as possíveis relações entre o sistema imunológico periférico e a depressão maior, quando Maes et al. (1993) estabeleceram o perfil de células imunológicas de pacientes com depressão e defenderam a existência de uma ativação imunológica sistêmica durante o transtorno depressivo. Além disso, as correlações entre a atividade da IL-6, proteínas de fase aguda e hiperatividade do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) foram sugeridas na depressão grave.

De acordo com Kappelmann et al. (2018), a desregulação imunológica desempenha um papel na patogênese da depressão, onde a infecção precoce e as doenças autoimunes estão associadas a um maior risco da doença na idade adulta. Existem evidências diretas de inflamação na depressão, onde marcadores inflamatórios mostraram concentrações aumentadas de proteína C reativa circulante (PCR), interleucina 6 (IL-6), interleucina-12 (IL-12), fator de necrose tumoral- α (TNF α) e reduções na interleucina-4 (IL-4) na depressão aguda.

A inflamação e níveis mais elevados de citocinas são vistos apenas em uma proporção de pacientes com depressão, em particular naqueles resistentes ao tratamento, que apresentam maiores elevações na PCR do que os responsivos ao tratamento. Além disso, os níveis inflamatórios tendem a se normalizar na maioria dos pacientes após a recuperação, enquanto os marcadores inflamatórios elevados não se normalizam em pacientes resistentes ao tratamento (CHAMBERLAIN et al., 2019).

Kappelmann et al. (2018) afirmam que um suporte adicional para a importância dos fatores imunológicos na resposta ao tratamento é que ocorre uma falta de eficácia de anti-inflamatórios na depressão, sugerindo que essa variabilidade pode ser devido à heterogeneidade nas alterações inflamatórias entre pacientes com depressão.

Assim, as alterações cerebrais são centrais para a compreensão atual da fisiopatologia da depressão, entendendo-se que existem três métodos pelos quais a inflamação periférica pode atingir e influenciar o cérebro, que incluem a passagem de citocinas através da barreira hematoencefálica, ativação de citocinas de fibras nervosas aferentes periféricas, que retornam ao sistema nervoso central, e o tráfego de células imunológicas para o cérebro. Além disso, a função imune do SNC pode ser ativada diretamente quando os antígenos penetram nos nervos cranianos (FORRESTER et al., 2018).

3 I RESPOSTA IMUNOLÓGICA NA COVID-19

Durante a infecção pelo SARS-CoV-2, um aumento na produção de numerosos pró-inflamatórios e citocinas, como necrose tumoral alfa e interleucinas -2 e -6 (TNF- α e IL-2 e -6, respectivamente) é observado. Um curso grave da infecção é inegavelmente conectado com a desregulação do sistema imunológico e a síndrome de liberação de citocinas. O papel da resposta imune também envolve a produção de anticorpos neutralizantes, que possuem o papel de bloquear a entrada do vírus na célula hospedeira e ativar a citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ZHU et al., 2020).

Como resultado, a doença pode ser derrotada ou a hiperatividade do sistema imunológico poderia induzir a uma tempestade de citocinas e tanto o aumento de citocinas inflamatórias e a diminuição na contagem de linfócitos está associada à gravidade da doença.

Uma questão necessária para a compreensão dos processos que ocorrem durante a neuroinvasão viral é a resposta imune à infecção por SARS-CoV-2. Depois do vírus entrar no corpo, é provável que qualquer antígeno possa ser apresentado pela histocompatibilidade principal classe 1, que leva à estimulação de células T CD4+ e CD8+. Como um consequência de muitos processos, a produção de anticorpos na maioria das vezes contra a proteína N e o domínio de ligação ao receptor da proteína S ocorre. Anticorpos anti-S são chamados de anticorpos neutralizantes (LIU et al., 2020).

Existe uma estreita relação entre o corpo e o SNC, onde sintomas respiratórios, cardíacos, hepáticos, renais e gastrointestinais podem afetar de forma marcante o cérebro, por meio de um evento que foi bem caracterizado em pacientes com COVID-19, a tempestade de citocinas, que se refere a uma reação exagerada do sistema imunológico (HUANG et al., 2020).

Em pacientes gravemente enfermos, uma drástica diminuição nos linfócitos T tem sido observada e esta descoberta está inversamente relacionada à quantidade de citocinas pró-inflamatórias que foram produzidas. A recuperação das populações CD4+ e CD8+ é associada ao seu declínio e melhora na condição clínica do paciente. Esta resposta inflamatória excessiva está associada a um grande número de citocinas pró-inflamatórias, incluindo interleucinas -2, -6 e -7 (IL-2, -6 e -7,) proteína inflamatória de macrófago-1, proteína quimioatraente de monócitos-1, fator de necrose tumoral alfa (TNF α) e fator estimulador de colônias, na denominada tempestade de citocinas (ZHU et al., 2020).

As citocinas são moléculas que podem mediar uma resposta imune saudável, mas sua superprodução pode levar à mudança de uma função protetora para um efeito prejudicial, resultando em ataques a tecidos saudáveis, incluindo transtornos neuropsiquiátricos. Embora o SNC apresente barreiras funcionais, após a infecção pelo SARS-CoV-2, a sua permeabilidade pode ser afetada como consequência do aumento da

produção, liberação e migração de citocinas para o seu interior. Isso, por sua vez, pode desencadear mecanismos inflamatórios específicos que induzem à quebra da barreira hematoencefálica. Os níveis de IL-6 e ferritina provaram ser associados a um aumento na mortalidade COVID-19 (WU et al., 2020).

No cérebro, os níveis normais de citocinas são necessários para manter as condições fisiológicas, que por sua vez promovem o aprendizado, a memória e a cognição normais. Qualquer perturbação nos mecanismos reguladores que sustentam a homeostase das citocinas, como pode ocorrer como resultado de uma infecção ou desencadeada por estressores físicos ou emocionais, pode resultar em neuroinflamação e, conseqüentemente, neurodegeneração (LIU et al., 2020).

A ativação de citocinas por meio desses estressores em potencial pode ter um efeito intenso no sistema neuroendócrino, em particular no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal. A ativação deste eixo provoca a liberação de glicocorticóides (GCs) que, por sua vez, desencadeiam feedback negativo nas células imunes para inibir a síntese e liberação de citocinas. Este processo protege o hospedeiro de conseqüências prejudiciais devido à reação exagerada da resposta imunológica (ZHU et al., 2020).

No entanto, a exposição a um estressor crônico ou grave pode causar ativação prolongada do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal e exacerbar a liberação de cortisol, causando prejuízo na função dos receptores GC. Isso reduz a capacidade do sistema imunológico de responder ao cortisol e controlar a inflamação, mantendo altos níveis de citocinas pró-inflamatórias. Vale ressaltar que indivíduos com depressão apresentam maiores concentrações plasmáticas de citocinas pró-inflamatórias e cortisol. No entanto, a associação entre cortisol e depressão em humanos é complexa e parece depender tanto da gravidade quanto do estágio da doença (LIU et al., 2020).

4 | CORRELAÇÃO ENTRE DEPRESSÃO E RESPOSTA IMUNE NA COVID-19

A recente disseminação da pandemia da COVID-19 tem sido associada a implicações psiquiátricas, sugerindo que os pacientes podem apresentar delírio, depressão, ansiedade e insônia. Os coronavírus podem induzir sequelas psicopatológicas por meio de infecção viral direta SNC ou indiretamente, por meio de uma resposta imune. Apesar da possível infiltração cerebral, a tempestade de citocinas envolvida na resposta imune aos coronavírus pode causar sintomas psiquiátricos ao precipitar a neuroinflamação (WU et al., 2020).

Como o SARS-CoV-2 é um novo patógeno para os humanos, pode-se esperar que uma resposta imune adaptativa eficaz, capaz de neutralizar novos antígenos, se desenvolva cerca de 2-3 semanas após o contato com o vírus. Considerando essa rápida cronologia, o controle da infecção em pacientes assintomáticos ou com doença leve provavelmente se deve à resposta imune inata, em que a ativação não depende do reconhecimento por

anticorpos e/ou células T. As formas graves da doença, por sua vez, podem ser devidas à falha de mecanismos de defesa de primeira linha inespecíficos e/ou ao desenvolvimento de uma resposta imune adquirida, que, se amplificada, pode se tornar patogênica para o hospedeiro, particularmente na presença de relevantes comorbidades (ZHOU et al., 2020).

A gravidade da COVID-19 parece ser modulada não apenas pela infecção viral, mas também por respostas imunes e inflamatórias no hospedeiro. Dados recentes sugerem que essa desregulação imunológica pode estar envolvida em uma fase de imunossupressão que seguiria a fase pró-inflamatória e seria acompanhada por linfopenia periférica e alto risco de infecções bacterianas secundárias (MARSON; ORTEGA, 2020).

Conforme mencionado, um desequilíbrio no sistema imune inato pode ser um dos fatores desencadeantes para a proliferação viral e desregulação imune, com componentes subsequentes da resposta imune adquirida contribuindo para a expansão e perpetuação dessa desregulação.

O insight atual sobre a inflamação em psiquiatria sugere que a perturbação do sistema imunológico desencadeada por infecção poderia fomentar especificamente a psicopatologia, aumentando o estresse psicológico de suportar uma doença potencialmente fatal e a inflamação associada ao estresse (MILLER; RAISON, 2016).

As consequências psiquiátricas para a infecção por SARS-CoV-2 podem ser causadas pela resposta imunológica ao próprio vírus ou por estressores psicológicos, como o medo da doença, a incerteza do futuro, o estigma, as memórias traumáticas de doenças graves e o isolamento social experimentado pelos pacientes durante a COVID-19, fatores de estresse psicológico significativos que podem interagir na definição do desfecho psicopatológico (CARVALHO et al., 2020).

Como já afirmado, a resposta imune aos coronavírus induz a produção local e sistêmica de citocinas, quimiocinas e outros mediadores inflamatórios. Pacientes com COVID-19 apresentam níveis elevados de Interleucina (IL) -1β , IL-6, Interferon (IFN) $-\gamma$, CXCL10 e CCL2, sugerindo uma ativação da função das células T-helper-1. Além disso, na COVID-19, são encontrados níveis elevados de citocinas secretadas por células T-helper-2 (como IL-4 e IL-10). Concentrações mais altas dessas citocinas parecem sugerir um curso clínico mais grave (HUANG et al., 2020).

A desregulação de citocinas envolve fatores associados a transtornos psiquiátricos. Neuroinflamação, ruptura da barreira hematoencefálica, invasão de células imunes periféricas no SNC, comprometimento da neurotransmissão, disfunção do eixo hipotálamo-hipófise adrenal, ativação da microglia e indução de indoleamina 2,3-dioxigenase, todos representam vias de interação entre sistemas imunológicos e mecanismos psicopatológicos subjacentes aos transtornos psiquiátricos (BENEDETTI et al., 2020).

No que diz respeito ao fator de risco relacionado à psicopatologia, Mazza et al. (2020) constataram que pacientes com COVID-19 com diagnósticos psiquiátricos prévios positivos sofreram mais em todas as dimensões psicopatológicas. Além disso, os pacientes ambulatoriais apresentaram aumento da ansiedade e distúrbios do sono, enquanto a duração da hospitalização se correlacionou inversamente com a depressão e ansiedade. Os pacientes mais jovens apresentaram níveis ainda mais elevados de depressão e distúrbios do sono.

O índice de inflamação imune sistêmica é um marcador objetivo do equilíbrio entre a inflamação sistêmica do hospedeiro e o estado da resposta imune, considerando em conjunto neutrófilos, plaquetas e linfócitos, todos eles envolvidos em diferentes vias de resposta imune/inflamatória. Níveis mais elevados têm sido associados a pior prognóstico em várias doenças, dentre as quais a depressão, sugerindo que poderia ser um marcador da inflamação de baixo grau observado em transtornos de humor (BENEDETTI et al., 2020).

Shafran et al. (2020) encontraram evidências que sugerem um impacto da COVID-19 na depressão relacionado a uma desregulação imunológica e inflamatória. Além disso, os parâmetros inflamatórios basais foram maiores entre pacientes internados que apresentaram menos psicopatologia no seguimento, corroborando a complexidade da interação entre psicopatologia e estado físico.

Lee et al. (2020) constataram que, devido à quarentena, distanciamento social e ordens de permanência em casa, muitos indivíduos experimentaram profundo estresse psicológico, que afetaram negativamente o sistema imunológico, principalmente em indivíduos que tiveram a COVID-19, que apresentaram maior risco de complicações clínicas graves.

Pacientes que apresentam níveis aumentados de inflamação resultante de uma doença desenvolvem sintomas de depressão em taxas mais altas do que a população em geral. As comparações podem ser feitas para casos graves de pacientes com COVID-19 que necessitaram de cuidados intensivos. Esses pacientes exibem concentrações plasmáticas mais elevadas de fator estimulador de colônia de granulócitos, proteína inflamatória de macrófagos 1 α (MIP-1 α), proteína induzida por interferon gama 10 (IP-10), proteína quimioatraente de monócitos-1 (MCP-1) e TNF- α , quando comparados com casos que não requerem cuidados intensivos. Isso apóia a hipótese de que uma resposta imune disfuncional, desencadeando uma tempestade de citocinas que resulta em inflamação respiratória generalizada, poderia ser um fator mediador para a gravidade da doença e problemas psiquiátricos (HUANG et al., 2020).

5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão enfocou as vias imunológicas que ligam a infecção por COVID-19

ao risco de depressão, bem como os mecanismos imunológicos não infecciosos pelos quais o SARS-CoV-2 poderia aumentar a carga depressiva.

Há um crescente corpo de literatura sobre o papel das citocinas pró-inflamatórias na fisiopatologia da depressão. Ao mesmo tempo, evidências sugerem que os pacientes com COVID-19 grave parecem ter uma reação exagerada do sistema imunológico, demonstrando níveis exacerbados de inflamação causados por uma tempestade de citocinas. Nesta fase inicial, os mecanismos subjacentes à COVID-19 ainda estão sujeitos a um escrutínio intenso e as consequências em longo prazo para a saúde mental como resultado da doença são desconhecidas. Entretanto, a literatura levanta a hipótese de que os pacientes com COVID-19 grave e que experimentam ativação significativa do sistema imunológico têm maior risco de desenvolver depressão.

A preocupação com a COVID-19 pode intensificar a vulnerabilidade aos vírus, criando um desequilíbrio na função imunológica. Isso ocorre porque este sistema reage a múltiplas violações de imunidade aumentando sua resposta. O problema é que a ativação crônica dos sistemas de estresse podem danificar as células e perturbar muitas das funções do corpo. O sistema imunológico carrega o peso. Embora o estresse psicológico não seja patogênico per se, o dano que causa às células do corpo desencadeia uma resposta imunológica que torna o indivíduo mais suscetível a um patógeno estranho .

A infecção por SARS-CoV-2 no sistema respiratório pode desencadear uma forte resposta imunológica e pacientes suscetíveis podem desenvolver a forma grave da doença. A chamada tempestade de citocinas pode então desempenhar um papel crítico em uma resposta inflamatória imune altamente orquestrada que, em última análise, pode resultar no desenvolvimento de depressão.

Depressão e COVID-19 demonstram padrões compartilhados de função imunológica, especialmente em torno de um estado pró-inflamatório caracterizado pela elevação de citocinas. Assim, o SARS-CoV-2 pode aumentar o risco imunológico de depressão por meio de influências relacionadas à infecção direta no SNC ou por meio de alterações comportamentais que promovem um estado imunológico inflamatório.

Portanto, os pacientes com infecções por SARS-CoV-2 devem ser avaliados precocemente quanto a sintomas neurológicos, psicológicos e outros sinais patológicos, tendo em mente que a conscientização e manejo das complicações neurológicas relacionadas à infecção são essenciais para melhorar o prognóstico dos pacientes em estado crítico.

Finalmente, cabe ressaltar que as hipóteses revisadas são baseadas em uma ampla discussão entre pesquisadores, acadêmicos e médicos que vêm acompanhando e aceitando essa nova realidade da COVID-19, não estando definitivamente definidas e podendo, portanto, serem melhor explicitadas no futuro. Apesar dessas limitações, espera-

se que esta revisão contribua com os profissionais de saúde que tratam esses pacientes, como forma de se buscar um atendimento integral nesta doença, considerando que o conhecimento das interseções imunológicas entre a depressão e o SARS-CoV-2 pode ajudar na criação de estratégias para mitigar as possíveis complicações potencializadas a partir destes marcadores inflamatórios.

REFERÊNCIAS

- BENEDETTI, F. et al. Neuroinflammation in bipolar depression. **Front. Psychiatry**, v. 11, n. 71, p. 1-13, 2020. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2020.00071/full>. Acesso em: 18 jun. 2021.
- CARVALHO, P. M. M. et al. The psychiatric impact of the novel coronavirus outbreak. **Psychiatry Res**, v. 286, p. 1-3, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32146248/>. Acesso em: 2 jul. 2021.
- CHAMBERLAIN, S. R. et al. **Treatment-resistant depression and peripheral C-reactive protein. Br. J. Psychiatry**, v. 214, n. 1, p. 11-19, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29764522/>. Acesso em: 17 jun. 2021.
- CONDE CARDONA, G. et al. Neurotropism of SARS-CoV 2: mechanisms and manifestations. **J Neurol Sci**, v. 15, n. 412, p. 1-3, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32299010/>. Acesso em: 26 jun. 2021.
- FORRESTER, J. V. et al. CNS infection and immune privilege. **Nat Rev Neurosci**, v. 19, n. 11, p. 655-671, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30310148/>. Acesso em: 16 jun. 2021.
- HUANG, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497-506, 2020. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30183-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30183-5/fulltext). Acesso em: 1 jul. 2021.
- KAPPELMANN, N. et al. **Antidepressant activity of anti-cytokine treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trials of chronic inflammatory conditions. Mol. Psychiatry**, v. 23, n. 3, p. 335-343, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27752078/>. Acesso em 1 jul. 2021.
- LEE, S. W. et al. Association between mental illness and COVID-19 susceptibility and clinical outcomes in South Korea: a nationwide cohort study. **Lancet Psychiatry**, v. 7, n. 12, p. 1025-1031, 2020. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366\(20\)30421-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366(20)30421-1/fulltext). Acesso em: 19 jun. 2021.
- LI, B. J. et al. A brain network model for depression: From symptom understanding to disease intervention. **CNS Neurosci Ther**, v. 24, n. 11, p. 1004-1019, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29931740/>. Acesso em: 21 jun. 2021.
- LIU, B. et al. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? **Journal of Autoimmunity**, v. 111, n. 1, p. 1-9, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32291137/>. Acesso em: 28 jun. 2021.
- MAES, M. et al. Relationships between interleukin-6 activity, acute phase proteins, and function of the hypothalamic- pituitary-adrenal axis in severe depression. **Psychiatry Res**, v. 49, n. 1, p. 11-27, 1993. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7511248/>. Acesso em: 19 jun. 2021.
- MARSON, F. A.; ORTEGA, M. M. COVID-19 no Brasil. **Pulmonology**, v. 26, n. 4 p. 241-244, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531043720300878?via%3Dihub>.

Acesso em: 19 jun. 2021.

MAZZA, M. G. et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. **Brain, behavior and immunity**, v. 89, n. 1, p. 594-600, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7390748/>. Acesso em: 26 jun. 2021.

MILLER, A. H.; RAISON, C. L. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. **Nat. Rev. Immunol**, v. 16, n. 1, p. 22-34, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26711676/>. Acesso em: 27 jun. 2021.

RENAULT, P. F. et al. Psychiatric complications of long-term interferon alfa therapy. **Arch Intern Med**, v. 147, n. 9, p. 1577-1580, 1987. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/3307672>. Acesso em: 18 jun. 2021.

SHAFRAN, R. et al. Recognising and addressing the impact of COVID-19 on obsessive-compulsive disorder. **Lancet Psychiatry**, v. 7, n. 3, p. 570-572, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32563299/>. Acesso em 16 jun. 2021.

SIM, K. et al. Prevention of Relapse and Recurrence in Adults with Major Depressive Disorder: Systematic Review and Meta-Analyses of Controlled Trials. **Int J Neuropsychopharmacol**, v. 19, n. 2, p. 1-13, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26152228/>. Acesso em: 23 jun. 2021.

WU, Y. et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. **Brain, behavior and immunity**, v. 87, n. 1, p. 18-22, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32240762/>. Acesso em: 20 jun. 2021.

ZHOU, F. et al. Curso clínico e fatores de risco para mortalidade de adultos em pacientes com COVID-19 em Wuhan, China: um estudo de coorte retrospectivo. **Lancet**, v. 395, n. 1, p. 1054-1062, 2020.

ZHU, Z. et al. Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019. **Int J Infect Dis**, v. 95, n. 1, p. 332-339, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7195003/>. Acesso em: 14 jun. 2021.

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

Data de aceite: 16/09/2021

Data da Submissão: 30/07/2021

Andrea Cristina Vetö Arnholdt

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

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

ID Lattes: 4091439444304434

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

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

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

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

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

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

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

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

INTRODUÇÃO

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

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

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

COMO O SARS-COV2 ATINGE O CNS

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

TRANSPORTE DO SARS-COV-2 VIA FLUIDO CÉREBRO ESPINHAL

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

TRANSPORTE TRANS SINÁPTICO DO SARS-COV-2

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

CONCLUSÕES

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

concordantes na literatura.

AGRADECIMENTOS

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

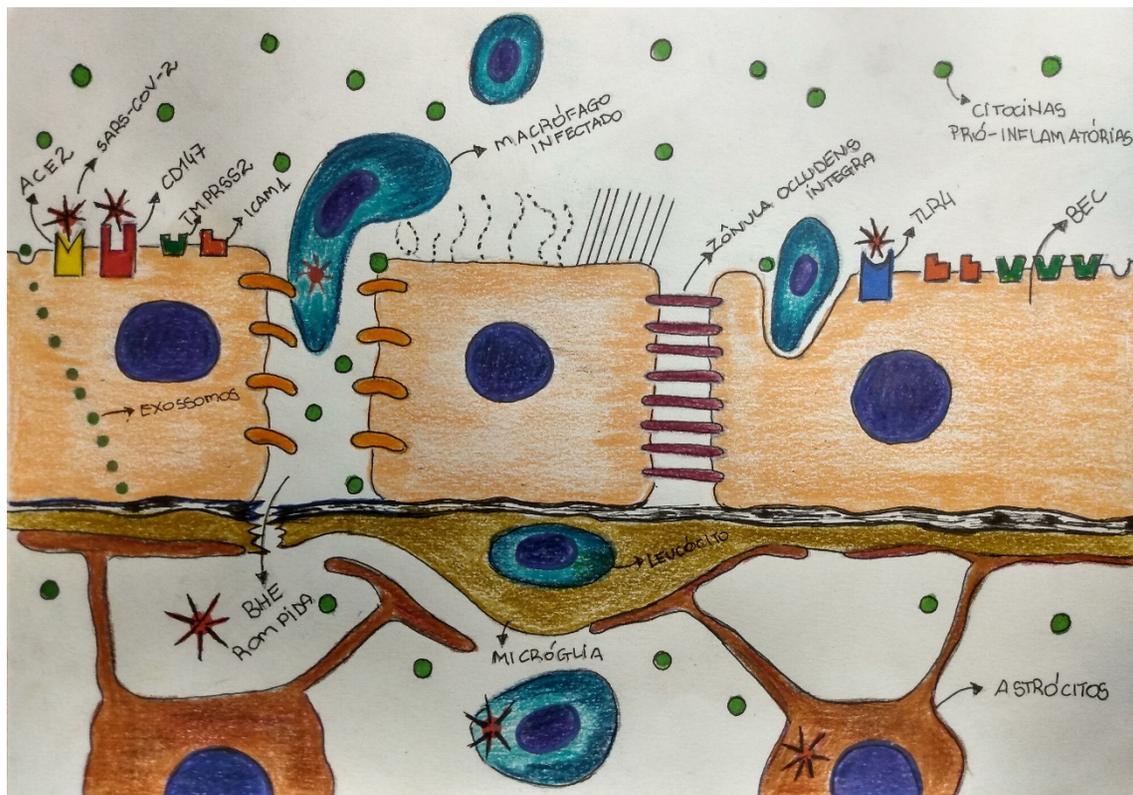


Figura 1. Entradas do Sars-CoV-2 através da Barreira Hemato-Encefálica (BHE). Esta arte demonstra a entrada do vírus Sars-CoV-2 através dos receptores ACE2 com o auxílio de TMRSS2, do receptor CD147 e do receptor TLR4, expressos na BEC (brain epithelial cell – célula epitelial cerebral). É ressaltado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

REFERÊNCIAS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

COINFEÇÕES E SOBREINFEÇÕES MICROBIANAS EM PACIENTES COM COVID-19

Data de aceite: 16/09/2021

Data de submissão: 17/07/2021

Antonio Neres Norberg

Membro Titular da Academia Brasileira de
Medicina Militar

Rio de Janeiro, RJ

Faculdade Metropolitana São Carlos – FAMESC

Bom Jesus do Itabapoana, RJ

ID Orcid: 0000-0002-6895-458

Paulo Roberto Blanco Moreira Norberg

Faculdade Metropolitana São Carlos - FAMESC

Bom Jesus do Itabapoana, RJ

ID Orcid: 0000-0002-4492-4614

Paulo Cesar Ribeiro

Universidade Iguazu - UNIG

Nova Iguaçu – RJ

ID Lattes: 4953842424495281

Fabiano Guerra Sanches

Hospital Geral de Curitiba. Exército Brasileiro

Curitiba – PR

ID Lattes: 2081468178837078

Nadir Francisca Sant'Anna

Universidade Estadual do Norte Fluminense -

UENF

Campos dos Goytacazes – RJ

ID Lattes: 9795212090387129

RESUMO: Apesar da escassez de informações pelo surgimento recente da doença, os resultados já obtidos apontam que uma parcela importante dos agravos e da mortalidade nos quadros clínicos da COVID-19 pode ser atribuída a infecções secundárias. A rapidez com que evolui

a infecção viral, assim como o surgimento de quadros agudos e de urgência, levam muitas vezes à negligência ou subestimação de infecções concomitantes por outros patógenos. A análise da literatura científica até o momento demonstra que não há uma tendência congruente no perfil de microrganismos causadores de infecções concomitantes à COVID-19. A comparação dos perfis de prevalência dos patógenos causadores de infecções secundárias apresenta inconsistências mesmo dentro de macrorregiões. Os patógenos mais frequentes causadores de infecções secundárias em pacientes hospitalizados com COVID-19 citados nas referências analisadas, por ordem de ocorrência, foram: *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Streptococcus pneumoniae* e *Enterococcus* spp. As taxas de infecção concomitante entre o SARS-CoV-2 e outros patógenos apresentam grande disparidade entre as pesquisas realizadas em vários países, que variam entre 1,2% e 94,2%. O conhecimento prévio dos agentes microbianos causadores de infecções hospitalares mais prevalentes em cada Unidade de Saúde e os perfis de resistência ou sensibilidade aos antibacterianos e antifúngicos pode ser de grande utilidade no manejo dos pacientes que apresentem infecções concomitantes ao COVID-19.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19, Co-infecção, Sobreinfecção, Infecções microbianas.

CO-INFECTIONS AND SUPERINFECTIONS IN PATIENTS WITH COVID-19

ABSTRACT: Despite the scarcity of information due to the recent appearance of the disease, the results already obtained indicate that an important part of the aggravations and mortality in the clinical manifestations of COVID-19 can be attributed to secondary infections. The rapidity with which viral infection evolves, as well as the emergence of acute and urgent conditions, often leads to neglect or underestimation of concomitant infections by other pathogens. Analysis of the scientific literature to date demonstrates that there is no congruent trend in the profile of microorganisms causing concomitant infections with COVID-19. Comparison of the prevalence profiles of pathogens causing secondary infections shows inconsistencies even within macro-regions. The most frequent pathogens causing secondary infections in patients hospitalised with COVID-19 cited in the references analysed, in order of occurrence, were: *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Streptococcus pneumoniae* and *Enterococcus* spp. The rates of concomitant infection between SARS-CoV-2 and other pathogens show great disparity among researches conducted in various countries, oscillating from 1.2% to 94.2%. Prior knowledge of the more prevalent microbial agents causing hospital infections in each Healthcare Unit and their profiles of resistance or sensitivity to antibacterials and antifungals may be very useful in the management of patients presenting with concomitant infections to COVID-19.

KEYWORDS: COVID-19, Co-infection, Superinfection, Microbial infections

1 | INTRODUÇÃO

Infecções secundárias causadas por diversos patógenos são bem conhecidas nas infecções virais de influenza, SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) e MERS (Middle-East Respiratory Syndrome). Entretanto, dados relacionados às coinfeções e sobreinfecções nos casos de COVID-19 são limitados e ainda estão sendo compilados por pesquisadores pelo mundo. Apesar da escassez de informações pelo surgimento recente da doença, os resultados já obtidos apontam que uma parcela importante dos agravos e da mortalidade nos quadros clínicos da COVID-19 pode ser atribuída a infecções secundárias, em conjunto com a perda da imunidade natural e a replicação viral no trato respiratório baixo, que leva a lesões pulmonares graves e à Síndrome Respiratória Aguda. A rapidez com que evolui a infecção viral, assim como o surgimento de quadros agudos e de urgência, levam muitas vezes à negligência ou subestimação de infecções concomitantes por outros patógenos. Entre os processos de reação imune emergencial que caracterizam uma evolução clínica problemática na COVID-19, a hipercitocinemia, com a hiperativação do sistema imune, pode ser provocada ou piorada por infecções secundárias. Este processo pode levar a uma destruição rápida e extensa do pulmão, uma vez que a ação pró-inflamatória das citocinas causa danos ao tecido pulmonar, especialmente nos alvéolos, levando ao colapso da função respiratória. O uso prolongado de corticosteroides na contenção da tempestade de citocinas também debilita a resposta imune e pode criar

condições para a implantação de infecções secundárias.

Nos quadros de infecção simultânea, algumas definições podem ser úteis na avaliação da interação ou coexistência dos patógenos envolvidos. Coinfecção é um termo que indica a ocorrência de infecções por dois ou mais patógenos simultaneamente. Sobreinfecção tem por definição uma infecção que surge em seguida a outra infecção prévia, sendo especialmente preocupante quando causada por microrganismos que são resistentes ou se tornaram resistentes a antimicrobianos utilizados anteriormente. A diferença é temporal: coinfeções ocorrem simultaneamente ou evoluem de forma mais ou menos conjunta, enquanto sobreinfecções se desenvolvem subsequentemente a uma infecção inicial. Os dois tipos de infecção simultânea podem apresentar ou não o mesmo perfil de patógenos ou corresponder a perfis diferentes de acordo com fatores de diversas origens, como a etiologia dos patógenos, a severidade da infecção, o contato com pessoas ou ambientes contaminados, fatores genéticos, perfis de endemicidade, idade dos pacientes, entre outros. Tanto sobreinfecções como coinfeções são frequentemente reportadas em diversas infecções virais respiratórias, podendo aumentar a patogenicidade, a morbidade e a mortalidade em infecções virais, notadamente nos quadros agudos.

Grande parte das mortes na pandemia da gripe espanhola em 1918 ocorreu por infecções bacterianas secundárias. A sobreinfecção bacteriana também foi associada a altas taxas de morbidade e mortalidade durante as epidemias do vírus influenza nos anos de 1957, 1968 e 2009 (CHENG *et al.*, 2020). Na epidemia da gripe suína em 2009, sobreinfecções bacterianas foram identificadas entre 29% e 55% dos pacientes que evoluíram para o óbito (MORRIS *et al.*, 2017). Epidemias de viroses respiratórias como Influenza, SARS e MERS apresentaram diferentes níveis de infecções simultâneas por fungos e bactérias (LANSBURY *et al.*, 2020; MEMISH *et al.*, 2020).

Há fortes indícios de que infecções secundárias desempenham um papel importante no curso da COVID-19. A Doença Obstrutiva Pulmonar Crônica (DPOC) é uma das comorbidades associadas a casos graves de COVID-19. Pacientes com DPOC são colonizados por bactérias mesmo na fase estável da doença, e que pode se agravar rapidamente após a infecção pelo SARS-CoV-2. Sobreinfecções também são um agravo importante, uma vez que a hospitalização de pacientes com COVID-19 geralmente ultrapassa 7 dias (DOCHERTY *et al.*, 2020), e o risco de desenvolver pneumonia por patógenos adquiridos no ambiente hospitalar aumenta proporcionalmente ao tempo de internação. Além disso, grande parte das pneumonias atribuídas a infecções hospitalares está ligada ao uso de aparelhos de ventilação mecânica, um dos procedimentos mais comumente usados em pacientes graves com COVID-19 que ingressam em Unidades de Terapia Intensiva (GIACOBBE *et al.*, 2021). Alguns dos primeiros estudos em Wuhan, China, durante o início da epidemia apontaram que até 50% dos pacientes que evoluíram para o óbito eram portadores de infecções secundárias (ZHOU *et al.*, 2020). Infecções fúngicas

e bacterianas foram associadas a casos mais graves de COVID-19 (CHEN *et al.*, 2020). No entanto, muitos estudos clínicos recentes não avaliam as infecções secundárias entre as comorbidades mais preocupantes na COVID-19. Este fato pode indicar que infecções secundárias sejam subestimadas ou negligenciadas (BASSETTI, KOLLEF & TIMSIT, 2020), uma vez que em uma pandemia por um agente etiológico ainda pouco conhecido o foco de atenção científica em um primeiro momento está na investigação dos processos de evolução clinicopatológica do novo vírus, na identificação de comorbidades anteriores à internação ou aparentes e na identificação de pacientes de risco.

2 | DESENVOLVIMENTO

Entender a proporção de pacientes com COVID-19 que apresentem infecções concomitantes e a prevalência dos patógenos mais frequentemente encontrados, assim como as variáveis que acompanham essa condição clínica são cruciais para o estabelecimento de protocolos de manejo e tratamento. Apesar de escassas, as pesquisas até agora realizadas começam a abrir caminho para uma melhor compreensão do fenômeno da coinfeção e sobreinfecção em pacientes portadores do SARS-CoV-2.

A realização de um inquérito epidemiológico em quatro hospitais da Holanda quanto à infecção simultânea pelo COVID-19 e outros elementos microbianos demonstrou que entre 925 pacientes apenas 20 (1,2%) apresentaram infecções secundárias, sendo a pneumonia o quadro clínico mais frequente (75%). Foram isolados *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e *Achromobacter* spp. Os pesquisadores concluíram que infecções bacterianas são raras nos pacientes com COVID-19 e sugerem a redução do uso excessivo de antibióticos de amplo espectro usados empiricamente nos portadores em tratamento do SARS-CoV-2 (KARAMI *et al.*, 2020). Concordamos com Karami *et al.* (2020) que o uso indiscriminado de antibióticos pode ocasionar o surgimento de bactérias resistentes em pacientes já debilitados pela COVID-19, que poderá contaminar o ambiente hospitalar, profissionais de saúde e outros pacientes, especialmente aqueles com debilidade do sistema imune.

Um estudo realizado na Itália sobre pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva portadores de SARS-CoV-2 submetidos a ventilação mecânica foi realizado por Giacobbe *et al.* (2021). Entre 586 pacientes nessa condição, 171 (29%) desenvolveram pneumonia associada à ventilação mecânica. Dos 171 pacientes, 77 (45%) apresentaram culturas positivas para bactérias. As espécies bacterianas causadoras de infecções secundárias mais frequentes foram: *Pseudomonas aeruginosa* (35%), *Staphylococcus aureus* (23%), *Klebsiella pneumoniae* (19%). Em relação aos pacientes que não possuíam infecções secundárias, o grupo em questão apresentou maiores índices de choque séptico e Síndrome de Stress Respiratório Agudo, resultando em uma maior taxa de mortalidade.

Contou *et al.* (2020) investigaram infecções secundárias em pacientes com

pneumonia severa causada pelo SARS-CoV-2 internados em uma Unidade de Terapia Intensiva na França. Entre os 92 pacientes examinados, 30 (28%) apresentaram coinfeções microbianas, sendo os principais agentes patogênicos: *Staphylococcus aureus* (16,7%), *Haemophilus influenzae* (13,3%), *Pseudomonas aeruginosa* (6,7%), *Moraxella catarrhalis* (3,3%) e vírus Influenza A e B (43,3%).

d'Humières *et al.* (2021) examinaram 197 pacientes com COVID-19 internados em Unidades de Terapia Intensiva na França. Entre os pacientes examinados, 44,7% apresentaram pelo menos uma infecção bacteriana, em que a pneumonia foi a forma clínica mais frequente (39,1%). Em relação à hemocultura, houve positividade de 15,7% com predominância de *Enterococcus spp.* (35,5%) e *Staphylococcus spp.* (32,2%) e enterobactérias (12,9%). Entre os pacientes que apresentavam pneumonia, a bactéria mais frequente foi *Staphylococcus aureus* (26,2%), seguida por *Pseudomonas aeruginosa* (16,9%), *Klebsiella pneumoniae* (13,8%) e *Escherichia coli* (12,3%).

Garcia-Vidal *et al.* (2020) realizaram um estudo que envolveu 989 pacientes internados com COVID-19 entre os meses de fevereiro e abril de 2020 no Hospital Clínico de Barcelona, Espanha. Entre os pacientes examinados, 72 (7,2%) possuíam 88 outras infecções microbianas confirmadas: 74 bacterianas, 7 fúngicas e 7 virais. Coinfeções entre COVID-19 e outros elementos microbianos adquiridos no cotidiano foram pouco frequentes (3,1%), sendo principalmente causados por *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus*. Um total de 51 sobreinfecções bacterianas de origem hospitalar foram verificadas entre os pacientes internados, principalmente causadas por *Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli* (4,7% do total) entre pacientes que estiveram internados após um período médio de 10,6 dias. Pacientes que apresentaram coinfeções evoluíram menos favoravelmente.

Karatas *et al.* (2021) estudaram infecções secundárias em 197 pacientes com COVID-19 internados no Hospital Universitário Ege, na cidade de Szmir, Turquia. 85 pacientes (43,1%) apresentaram infecções por um ou mais patógenos: *Escherichia coli* (17,89%), *Klebsiella pneumoniae* (12,20%), *Acinetobacter baumannii* (9,76%), *Corynebacterium striatum* (4,07%), *Enterococcus faecium* (6,50%), *Enterococcus faecalis* (7,32%), *Pseudomonas aeruginosa* (6,50%), *Staphylococcus aureus* (8,94%), *Proteus mirabilis* (2,44%), outras bactérias (24,39%). O perfil de infecções secundárias entre os pacientes com COVID-19 seguiu os mesmos padrões de infecção hospitalar verificados nos grupos de controle de pacientes internados antes e durante a pandemia, exceto pela maior proporção de infecções por *A. baumannii* em pacientes com COVID-19. *Acinetobacter baumannii* é uma bactéria frequentemente associada a infecções hospitalares, especialmente em Unidades de Terapia Intensiva, complicando quadros clínicos em doenças de base graves e ocasionando maior morbidade e mortalidade em pacientes sobreinfectados. A erradicação dessa bactéria no ambiente hospitalar é extremamente difícil, porém medidas de profilaxia

com o uso de um sistema de aspiração traqueal fechado para os pacientes que recebam ventilação mecânica, descontaminação das mãos usando álcool em gel, desinfecção frequente e eficaz do ambiente e o uso inalatório da polimixina B para pacientes com evidência de pneumonia (SALOMÃO, 2017) devem ser adotadas nos protocolos básicos na utilização de equipamentos de ventilação mecânica em pacientes portadores do SARS-CoV-2. A implantação deste protocolo deve ser reforçada na pandemia atual com base nas evidências apontadas por Karatas *et al.* (2021) de que *A. baumannii* foi o único patógeno que obteve uma prevalência maior em infectados pelo SARS-CoV-2 que em pacientes dos grupos de controle e considerando que grande parte das cepas dessa bactéria isoladas em ambiente hospitalar apresenta taxas elevadas de multidrogarresistência.

Os pesquisadores Ramadan *et al.* (2020) examinaram diversos fatores agravantes em pacientes com COVID-19 na região do alto Egito, incluindo infecções concomitantes por outros patógenos. Entre 260 pacientes examinados, 28 (10,7%) apresentaram infecções bacterianas e fúngicas. Bactérias Gram-negativas foram predominantes (71,3%). As espécies de bactérias encontradas foram: *Staphylococcus aureus* (11,9%), *Streptococcus pneumoniae* (4,7%), *Enterococcus faecalis* (2,3%), *Klebsiella pneumoniae* (28,5%), *Acinetobacter baumannii* (16,6%), *Escherichia coli* (9,5%), *Pseudomonas aeruginosa* (9,5%), *Enterobacter cloacae* (4,7%). Cinco pacientes apresentaram também infecções fúngicas, todas concomitantes a infecções bacterianas. Foram isolados em três pacientes os fungos *Candida albicans* e em dois pacientes *Candida glabrata*. Todas as amostras de *Staphylococcus* apresentaram resistência à metilina e todas as espécies de bactérias Gram-negativas foram consideradas multidrogarresistentes. Embora os casos de sobreinfecção tenham sido verificados em apenas 10,7% dos pacientes com COVID-19, este grupo correspondeu a 25% dos que evoluíram para o óbito. Esse grupo de pacientes também foi associado a quadros mais severos de Síndrome Respiratória Aguda, além de outras complicações.

Sharifipour *et al.* (2020) avaliaram 19 pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva na cidade de Qom, Irã, quanto a infecções concomitantes por bactérias e o vírus da COVID-19. O grupo foi constituído por 11 homens e 8 mulheres com idade média de 67 anos. Todos os pacientes foram positivos para infecções bacterianas (100%), sendo 17 deles positivos para *Acinetobacter baumannii* e dois para *Staphylococcus aureus*. Todas as cepas de *A. baumannii* foram resistentes aos antibióticos testados, porém nenhuma cepa dessa bactéria era produtora de metalobetalactamase. Uma cepa de *Staphylococcus aureus* apresentou resistência à metilina, enquanto a outra cepa encontrada foi susceptível aos antibióticos testados. Entre os 19 pacientes estudados, 18 evoluíram para o óbito, enquanto o paciente sobrevivente foi aquele cuja cepa de *Staphylococcus aureus* foi sensível aos antibióticos testados. Somos de opinião que a realização do antibiograma pode corrigir o tratamento empírico e direcionar para antibioticoterapia eficaz, principalmente em casos de

internação mais longos em que o controle da infecção bacteriana secundária pode evitar a evolução para o óbito.

Uma pesquisa de infecções secundárias em pacientes com COVID-19 em um hospital no norte da Índia foi realizada por Khurana *et al.* (2020). De um total de 1179 pacientes, 151 (13%) apresentaram infecções secundárias, principalmente nos primeiros 14 dias após o início da internação. Os patógenos responsáveis pelas infecções secundárias foram: *Klebsiella pneumoniae* (33,3%), *Acinetobacter baumannii* (27,1%), *Escherichia coli* (16,7%), *Pseudomonas aeruginosa* (11,5%), *Enterococcus faecium* (2,6%), *Proteus mirabilis* (2%), *Stenotrophomonas maltophilia* (0,7%), *Klebsiella oxytoca* (0,7%), *Citrobacter koseri* (0,7%), *Mycoplasma pneumoniae* (0,7%), *Candida* spp. (6%). A maioria das bactérias isoladas foram consideradas multidrogarresistentes.

Uma pesquisa sobre a infecção simultânea entre patógenos respiratórios e o vírus da COVID-19 na província de Jiangsu, China, foi conduzida por Zhu *et al.* (2020). Entre 257 pacientes confirmados para COVID-19, entre janeiro e fevereiro de 2020, 242 (94,2%) possuíam infecções secundárias por um ou mais patógenos. As taxas de infecções secundárias foram as seguintes: *Streptococcus pneumoniae* (59,5%), *Klebsiella pneumoniae* (55,6%), *Haemophilus influenzae*, (40,1%), *Aspergillus* spp. (23,3%), vírus Epstein-Barr (20,2%), *Escherichia coli* (9,3%), *Staphylococcus aureus* (8,2%), Rinovírus humano (4,7%), *Pseudomonas aeruginosa* (4,7%), *Moraxella catarrhalis* (4,3%), Adenovírus humano (3,9%), Herpes-simplex vírus (3,1%), *Acinetobacter baumannii* (2,8%), *Chlamydia pneumoniae* (2,5%), *Mucor* spp. (2,5%), Vírus Influenza B (1,9%), *Mycoplasma pneumoniae* (1,6%), *Bordetella pertussis* (1,2%), *Candida* spp. (0,8%), Citomegalovírus (1,2%), Vírus da Influenza A (0,8%), Bocavírus Adenovírus humano (0,4%), Metapneumovírus humano (0,4%), *Cryptococcus* spp. (0,4%). A proporção da infecção bacteriana foi a mais alta (38,6%), seguida pela bacteriana-viral (33,3%), viral-fúngica (14,1%) e viral-bacteriana-fúngica (14,1%). Os pacientes com infecções secundárias por fungos e bactérias simultaneamente apresentaram os quadros clínicos mais graves no tratamento da COVID-19. Avaliamos que a situação de infecções simultâneas verificada por Zhu *et al.* (2020) é atípica e extremamente elevada. Uma hipótese para essa situação é a possibilidade de um ambiente hospitalar onde o controle de microrganismos no ambiente é insatisfatório.

Cheng *et al.* (2020) examinaram 147 pacientes internados com COVID-19 em Hong Kong, China. Foi encontrada uma taxa de coinfeção bacteriana de 8,2%. As espécies encontradas foram: *Staphylococcus aureus* susceptível à meticilina (67%), *Haemophilus influenzae* (25%), *Pseudomonas aeruginosa* (8%), *Streptococcus pneumoniae* (8%).

Uma investigação sobre infecções bacterianas associadas à COVID-19 em pacientes em uma Unidade de Terapia Intensiva em um hospital militar em Cuba foi realizada por Calzadilla *et al.* (2020). Entre os 13 pacientes internados, 9 (69,2%) apresentaram infecções concomitantes por espécies bacterianas: *Escherichia coli* (27,1%), *Klebsiella pneumoniae*

(18,8%), *Pseudomonas aeruginosa* (18,8%), *Acinetobacter* spp. (18,8%), *Staphylococcus aureus* (9,1%) e *Moraxella catarrhalis* (9,1%). Os autores comentaram que as bactérias isoladas apresentaram alta resistência aos antibacterianos.

Nori *et al.* (2021) pesquisaram infecções bacterianas e fúngicas entre pacientes internados com COVID-19 nos meses de março e abril de 2020, na cidade de Nova York. Os pesquisadores encontraram 172 casos de infecções secundárias entre os 4267 pacientes, correspondendo a uma taxa de 3,6%. Apesar da baixa prevalência total para coinfeção, 57% desses pacientes evoluíram para o óbito; 74% foram entubados, confirmando uma evolução clínica muito mais crítica para esses pacientes. Foram encontradas coinfeções bacterianas e fúngicas, sendo as mais prevalentes as causadas por *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus* spp., *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*. Os autores observaram que embora as infecções concomitantes ocorram em menos de 5% dos pacientes internados, constituem um agravo clínico considerável uma vez que esses pacientes são mais vulneráveis. Apontam ainda para a necessidade premente neste momento de pandemia de um maior controle e prevenção de infecções nosocomiais, além de condenarem o uso excessivo ou desnecessário de antibióticos que induzem ao aparecimento de cepas multidrogarresistentes.

Amin *et al.* (2020) verificaram a associação entre a taxa de mortalidade de pacientes infectados pelo COVID-19 que apresentavam ou não reação sorológica para detecção de IgM anti-*Mycoplasma pneumoniae*. Os pacientes examinados estavam internados no Centro Médico Universitário Hoboken, Estados Unidos da América. Entre os 139 pacientes, 79 foram positivos para IgM anti-*Mycoplasma pneumoniae*, e a taxa de mortalidade para estes pacientes foi significativamente superior àquela verificada para os pacientes IgM-negativos, a uma razão de 2,28. Consideramos que esse é um resultado relevante pois a pesquisa de *Mycoplasma* não faz parte da rotina de muitos laboratórios de pesquisa e esta bactéria é um patógeno importante como causador de pneumopatias em pacientes com o sistema imune comprometido.

A relevância das sobreinfecções em pacientes com COVID-19 internados no Hospital Fairview, em Cleveland, Estados Unidos da América, foi demonstrada por Kewan *et al.* (2020). Entre os 82 pacientes diagnosticados com COVID-19, 22 (26,8%) desenvolveram sobreinfecção após a internação. Três pacientes apresentaram PCR positivo para outras viroses; dois para vírus sincicial respiratório e um para influenza A. Pneumonia bacteriana superposta à causada pelo COVID-19 foi verificada em 13 pacientes, correspondendo a 12,2% do total de pacientes internados. Os agentes microbianos da pneumonia simultânea à COVID-19 foram: 2 *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina, 2 *Staphylococcus aureus* sensíveis à meticilina, 2 *Corynebacterium striatum*, 2 *Pseudomonas aeruginosa*, 2 *Mycoplasma pneumoniae*, 1 *Legionella* spp., 1 *Klebsiella pneumoniae*, 1 *Serratia*

marcescens e 1 *Aspergillus fumigatus*. Em comparação aos pacientes infectados pela COVID-19 sem infecções secundárias, os pacientes com sobreinfecção registraram maior ingresso na Unidade de Terapia Intensiva (77,3% versus 53,3%), desenvolveram choque respiratório com maior frequência (59,1% versus 30%), necessitaram mais vezes de ventilação mecânica (63,6% versus 33,3%), e obtiveram menor média absoluta na contagem de linfócitos (1455/mm³ versus 5700/mm³). Consideramos que a contagem de linfócitos é de suma importância para a verificação do estado imune do paciente, a fim de avaliar possíveis debilidades que possam agravar a infecção dupla ou levar a quadros clínicos mais graves. A avaliação prognóstica pode determinar protocolos mais rígidos ou específicos que conduzam ao isolamento e controle com maior periodicidade.

3 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Coinfecções e sobreinfecções ocorridas antes da internação hospitalar tendem a ser causadas por patógenos oportunistas com menor possibilidade de resistência a antibióticos. Sobreinfecções adquiridas em ambiente hospitalar, espaço onde circulam frequentemente cepas de patógenos multidrogarresistentes, podem ter evolução mais crítica em virtude da dificuldade de controle por antimicrobianos, problema que se soma à debilidade do paciente causada pela infecção pelo SARS-CoV-2. Tal fato é um padrão que pode ser observado no curso de diversas doenças agudas, porém manifesta-se de forma mais evidente e grave em momentos de pandemias como a atual.

A análise da literatura científica até o momento demonstra que não há uma tendência congruente no perfil de microrganismos causadores de infecções concomitantes à COVID-19. A comparação dos perfis de prevalência dos patógenos causadores de infecções secundárias apresenta inconsistências mesmo dentro de macrorregiões. A diversidade de padrões de coinfecção e sobreinfecção pode refletir a diversidade local de espécies microbianas e respectivas cepas, sobretudo as existentes no ambiente hospitalar nos casos de sobreinfecção, conforme o verificado por Giacobbe *et al.* (2021). Os patógenos mais frequentes causadores de infecções secundárias em pacientes hospitalizados com COVID-19 citados nas referências analisadas, por ordem de ocorrência, foram: *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Streptococcus pneumoniae* e *Enterococcus* spp. O conhecimento prévio dos agentes microbianos causadores de infecções hospitalares mais prevalentes em cada Unidade de Saúde e os perfis de resistência ou sensibilidade aos antibacterianos e antifúngicos pode ser de grande utilidade no manejo dos pacientes que apresentem infecções concomitantes ao COVID-19.

As taxas de infecção concomitante entre o SARS-CoV-2 e outros patógenos apresentam grande disparidade entre as pesquisas realizadas em vários países, que variam entre 1,2% (KARAMI *et al.*, 2020) e 94,2% (ZHU *et al.*, 2020). Essas diferenças

podem ser atribuídas a diversas causas. Investigações com a utilização de melhores recursos diagnósticos encontraram uma variedade maior de patógenos entre os pacientes, impactando nos índices obtidos. O estágio da doença em que os pacientes são internados em Unidades de Saúde, a qualidade dos recursos hospitalares, diferentes taxas de infecção hospitalar e outros fatores relacionados à facilidade de transmissão microbiana provavelmente são fatores que influenciam nos graus de infecção por outros patógenos na COVID-19. Resultados que apresentam infecções concomitantes por patógenos multidrogarresistentes são indícios de que a contaminação de origem hospitalar após a internação desempenha um papel importante na infecção secundária à COVID-19 (RAMADAN *et al.*, 2020; SHARIFIPOUR *et al.*, 2020; KOWAN *et al.*, 2020; CALZADILLA *et al.*, 2020, GIACOBBE *et al.*, 2021). Além disso, variáveis pertinentes ao processo de síndrome são determinantes na variação dos níveis de infecção pelo SARS-CoV-2 e de infecções secundárias. Síndrome pode ser definida como a interação entre fatores socioecológicos e biológicos que se somam a uma doença de acelerada transmissão, resultando em situações adversas à saúde do infectado (YADAV *et al.*, 2020). Entre os fatores socioecológicos, aglomerações humanas, deficiências no acesso aos serviços de saúde, pobreza, ambientes contaminados no transporte, trabalho e habitação, falta de uso de equipamentos de proteção individual, higiene pessoal deficiente podem ser apontados como circunstâncias que agravam o risco de contaminação ou que influenciam em uma evolução desfavorável da doença em indivíduos infectados. Na interface biológica, deficiências nutricionais, doenças preexistentes, deficiências do sistema imune, coinfeções e resistência a antimicrobianos são algumas das conjunturas agravantes que apontam para um pior prognóstico na evolução do COVID-19. O arcabouço desses elementos socioecológicos e biológicos, peculiares a cada grupo populacional ou ao indivíduo, reflete diretamente nas taxas de infecção pelo SARS-CoV-2 e de coinfeções e sobreinfecções que acompanham a virose pandêmica.

A higienização do ambiente hospitalar deve ser criteriosa sobretudo durante episódios de pandemias, pois a sobrecarga em enfermarias e leitos, além da alta rotatividade, favorece a circulação de microrganismos patogênicos que podem ser um risco para pacientes já debilitados pela virose de evolução rápida, responsáveis pelo agravamento dos internados pela COVID-19.

O diagnóstico de sobreinfecções e coinfeções em doenças respiratórias de curso agudo deve ser incorporado à rotina de Saúde Pública. Conhecer a prevalência dos patógenos e seus graus de resistência aos antimicrobianos, assim como possíveis interações com o vírus da COVID-19 que possam agravar o quadro da saúde são imperiosos para a adequação dos protocolos de tratamento, sobretudo dos pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva.

Entre as rotinas de avaliação e tratamento dos pacientes internados com COVID-19,

algumas medidas devem ser adotadas para evitar que infecções secundárias sejam um agravo importante na evolução clínica. Para um tratamento eficaz, o material orgânico deve ser coletado e enviado para diagnóstico microbiológico e realização dos testes de sensibilidade ou resistência dos microrganismos isolados antes da antibioticoterapia empírica. A determinação da sensibilidade de possíveis microrganismos em infecção concomitante aos antimicrobianos pode reorientar para uma terapia medicamentosa eficiente que evite o prosseguimento da infecção secundária. A contagem de linfócitos e suas linhagens também deve ser incorporada aos protocolos de atendimento aos pacientes a fim de conhecer a competência do sistema imune e com isso determinar o grau de isolamento e o acompanhamento mais criterioso da possibilidade de infecções entre os imunocomprometidos.

REFERÊNCIAS

- AMIN, D.; MCKITISH, K.; SHAH, P. S. Association of mortality and recent *Mycoplasma pneumoniae* infection in COVID-19 patients. **Journal of Medical Virology**, v. 93, p. 1180-1183, 2021. Disponível em: <https://doi.10.1002/jmv.26467>. Acesso em: 14 fev 2021.
- BASSETI, M.; KOLLEF, M. H.; TIMSIT, J. F. Bacterial and fungal superinfections in critically ill patients with Covid-19. **Intensive Care Medicine**, v. 46, p. 2071-2074, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06219-8>. Acesso em: 01 fev 2021.
- CALZADILLA, Y. A.; MORALES, Y. D.; DÍAZ, L. A. O.; MARTÍNEZ, O. L. G.; ENRÍQUEZ, O. A. L.; ÁLVAREZ, M. L. S. Infecciones bacterianas asociadas a la COVID-19 en pacientes de una Unidad de Cuidados Intensivos. **Revista Cubana de Medicina Militar**, v. 49, n. 3, e0200793, 2020. Disponível em: <http://www.revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/793/539>. Acesso em: 20 jan 2021.
- CHEN, N.; ZHOU, M.; DONG, X.; QU, J.; GONG, F.; HAN, Y.; QUI, Y.; WANG, J.; LIU, Y.; WEI, Y.; XIA, J.; YU, T.; ZHANG, X.; ZHANG, L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **Lancet**, v. 395, p. 507-513, 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7). Acesso em: 20 jan 2021.
- CHENG, L. S.; CHAU, S. K.; TSO, E. Y.; TSANG, S. W.; LI, I. Y.; WONG, B. K.; FUNG, K. S. Bacterial co-infections and antibiotic prescribing practice in adults with COVID-19: experience from a single hospital cluster. **Therapeutic Advances in Infectious Disease**, v. 7, p. 1-12, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/2049936120978095>. Acesso em: 13 fev 2021.
- CONTOU, D.; CLAUDINON, A.; PAJOT, O.; MICAELLO, M.; FLANDRE, P. L.; DUBERT, M.; CALLY, R.; LOGRE, E.; FRAISSÉ, M.; MENTEC, H.; PLANTEFÈVE, G. Bacterial and viral co-infections in patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia admitted to a French ICU. **Annals of Intensive Care**, v. 10, p. 119, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00736-x>. Acesso em: 27 jan 2021.
- DOCHERTY, A. B.; HARRISON, E. M.; GREEN, C. A.; HARDWICK, H. E.; PIUS, R.; NORMAN, L.; HOLDEN, K. A.; RREAD, J. M.; DONDELINGER, F.; CARSON, G.; MERSON, L.; PLOTNIK, D.; SIGFRID, L.; HALPIN, S.; JACKSON, C.; GAMBLE, C.; HORBY, W.; NGUYEN-VAN-TAM, J. S.; HO, A.; RUSSEL, C. D.; DUNNING, J.; OPENSHAW, P. J. M. Features of 20133 patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. **British Medical Journal**, v. 369, m1985, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1985>. Acesso em: 02 fev 2021.

D'HUMIÈRES, C.; PATRIER, J.; LORTAT-JACOB, B.; TRAN-DINH, A.; CHEMALI, L.; MAATAOUI, N.; RONDINAUD, E. Two original observations concerning bacterial infections in COVID-19 patients hospitalized in Intensive Care Units during the first wave of the epidemic in France. **MedRxiv preprint**. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/2021.01.22.21250287>. Acesso em 15 fev 2021.

GARCÍA-VIDAL, C.; SANJUAN, G.; MORENO-GARCÍA, E.; PUERTA-ALCALDE, P.; GARCÍA-PONTÓN, N.; CHUMBITA, M.; FERNÁNDEZ-PITTOL, M. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 27, n. 1, p. 83-88, 2021. Disponível em: <https://doi.10.1016/j.cmi.2020.07.041>. Acesso em: 14 fev 2021.

GIACOBBE, D. R.; BATAGLINNI, D.; ERNILE, E. M.; DENTONE, C.; VENA, A.; ROBBA, C.; BALL, L. *et al.* Incidence and prognosis of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients with COVID-19. A multicenter study. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, e555, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jcm10040555>. Acesso em 15 fev 2021.

KARAMI, Z.; KNOOP, B. T.; DOFFERHOFF, M. J.; BLAAUW, M. J. T.; JANSSEN, N. A.; APELDOORN, M.; KERCKHOFFS, P. M.; MAAT, J.; HONGERWERF, J.; OEVER, J. T. Few bacterial co-infections but frequent empiric antibiotic use in the early phase of hospitalized patients with COVID-19: results from a multicentre retrospective cohort study in the Netherlands. **Infectious Diseases**, v. 53, n. 2, p. 102-110, 2021. Disponível em: <https://doi.10.1080/23744235.2020.1839672>. Acesso em: 14 fev 2021.

KARATAS, M.; DUMAN, M. Y.; TÜNGE, A.; ÇILLI, F.; AYDEMİR, S.; OZENCI, V. Secondary bacterial infections and antimicrobial resistance in COVID-19: comparative evaluation of pre-pandemic and pandemic-era. A retrospective single center study. **Research Square**. Disponível em: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-157931/v1>. Acesso em 14 fev 2021.

KEWAN, T.; CHAWLA, S.; SALEEM, T.; AFZAL, S.; SAAND, A.; ALQAISI, S. Superinfection in patients infected with COVID-19: a single-center experience. **Chest Infections**, v. 158, n. 4, a350, 2020. Disponível em: <https://doi.10.1016/j.chest.2020.08.347>. Acesso em: 02 fev 2021.

KHURANA, S.; SINGH, P.; SHARAD, N.; KIRO, V. V.; RASTOGI, N.; LATHWAL, A.; MALHOTRA, R.; TRIKBA, A.; MATHUR, P. Profile of co-infections & secondary infections in COVID-19 patients at a dedicated COVID-19 facility of a tertiary care Indian hospital: implication on antimicrobial resistance. **Indian Journal of Medical Microbiology**, 2020. <http://doi.org/10.1016/j.ijmmb.2020.10.014>. Acesso em: 03 fev 2021.

KREITMANN, L.; MONARD, C.; DAUWALDER, O.; SIMON, M.; ARGAUD, L. Early bacterial co-infections in ARDS related to COVID-19. **Intensive Care Medicine**, v. 46, p. 1787-1780, 2020. Disponível em: <https://doi.10.1007/s00134-020-06165-5>. Acesso em: 07 fev 2021.

LANSBURY, L.; LIM, B.; BASKARAN, V.; LIM, W. S. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Infection**, v. 81, p. 266-275, 2020. Disponível em: <https://doi.10.1016/j.jinf.2020.05.046>. Acesso em: 02 fev 2021.

MEMISH, Z. A.; PERLMAN, S.; VAN KERKHOVE, M. D.; ZUMLA, A. Middle East respiratory syndrome. **Lancet**, v. 395, p. 1063-1077, 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)33221-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33221-0). Acesso em: 07 fev 2021.

MORRIS, D. E.; CLEARY, D. W.; CLARKE, S.C. Secondary bacterial infections associated with influenza pandemics. **Frontiers of Microbiology**, v. 8, p. 1041, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01041>. Acesso em: 11 fev 2021.

NORI, P.; COWMAN, K.; CHEN, V.; BARTASH, R.; SZYMCAK, W.; MADALINE, T.; KATIYAR, C. P.;

RUCHIKA, J.; ALDRICH, M.; WESTON, G.; GIALANELLA, B. S.; CORPUZ, M.; GENDILINA, I.; GUO, Y. Bacterial and fungal co-infections in COVID-19 patients hospitalized during the New York City pandemic surge. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 4, p. 84-88, 2021. Disponível em: <https://doi.10.1002/jmv.26467>. Acesso em: 02 fev 2021.

RAMADAN, H. K. A.; MAHMOUD, M. A.; ABURAHMA, M. Z.; ELKHAWAGA, A. A.; EL-MOKHTAR, M. A.; SAYED, I. M.; HOSNI, A.; HASSANY, S. M.; MEDHAT, M. A. Predictors of severity and co-infection resistance profile in COVID-19 patients: first report from upper Egypt. **Infection and Drug Resistance**, v. 13, p. 3409-3422, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/IDR.S272605>. Acesso em 07 fev 2021.

SALOMÃO, R. **Infectologia. Bases Clínicas e Tratamento**. 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2017.

SHARIFIPOUR, E.; SHAM, S.; ESMKHANI, M.; KHODADADI, J.; FOTOUHI-ARDAKANI, R.; KOOHPAEI, A.; DOOSTI, Z.; GOLZAN, S. E. Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. **BMC Infectious Diseases**, v. 20, p. 646, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05374-z>. Acesso em: 30 jan 2021.

YADAV, U. N.; RAYAMJHEE, B.; MISTRY, S. K.; PARSEKAR, S. S.; MISHRA, S. K. A syndemic perspective on the management on non-communicable diseases amid the COVID-19 pandemic in low and middle-income countries. **Frontiers in Public Health**, v. 8, e508, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00508>. Acesso em 15 jan 2021.

ZHOU, F.; YU, T.; DU, R.; FAN, G.; LIU, Y.; LIU, Z.; XIANG, J.; WANG, Y.; SONG, B.; GU, X.; GUAN, L.; WEI, Y.; LI, H.; WU, X.; XU, J.; TU, S.; ZHANG, Y.; CHEN, H.; CAO, B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **Lancet**, v. 395, p. 1054-1062, 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3). Acesso em: 07 fev 2021.

ZHU, X.; GE, Y.; WU, T.; ZHAO, K.; CHEN, Y.; WU, B.; ZHU, F.; ZHU, B.; CUI, L. Co-infection with respiratory pathogens among COVID-19 cases. **Virus Research**, v. 285, e198005, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198005>. Acesso em: 14 fev 20

INFECÇÃO TRANSPLENTÁRIA POR COVID-19: QUAIS AS POSSIBILIDADES?

Data de aceite: 16/09/2021

Data de submissão: 11/07/2021

Ademir Hilário de Souza

Doutorando no programa de Pós Graduação em Cognição e Linguagem, Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, UENF.
Bom Jesus do Itabapoana - RJ
Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2853584004361353>.

Bianca Magnelli Mangiavacchi

Doutora em Biocências e Biotecnologias pela Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, UENF.
Bom Jesus do Itabapoana - RJ
Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1193123990237709>.

Fernanda Castro Manhães

Professora do Programa de Pós Graduação em Cognição e Linguagem, Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, UENF.
Bom Jesus do Itabapoana - RJ
Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1866461041232723>.

RESUMO: Ao evidenciar em diversos estudos ao redor do mundo a possibilidade de casos de transmissão via transplacentária da Covid-19 entre uma mãe infectada e o recém-nascido, o presente trabalho pretende apresentar duas questões centrais: 1) compreender a transmissão transplacentária em mulheres grávidas e 2) identificar em estudos recentes possíveis evidências que nos ajude a compreender a relação entre o vírus da Covid-19 e as gestantes, e com isso estabelecer um paralelo entre às gestantes positivas para Covid-19 e a possibilidade de

infecção transplacentária. Trata-se de um estudo de revisão bibliográfica de estudos recentes sobre a Covid-19 e mulheres grávidas, a fim de compreender as formas de transmissão do vírus entre mãe recém-nascido. Tendo como eixo central a abordagem qualitativa de natureza exploratória. Mesmo com os casos identificados em estudos clínicos, as evidências ainda não são tão numerosas, mas revelam análises que merecem ser destacadas: 1) o número de recém-nascidos infectados cresce em todo mundo, visto que o número de mães gestantes infectadas também cresce; 2) o método de avaliação por placenta para identificar a carga viral do vírus e a infecção do recém-nascido ainda é limitada e, 3) é preciso promover novos estudos e pesquisas para que haja planejamento e ações adequadas em relação à saúde materna e neonatal.

PALAVRAS-CHAVE: Transmissão transplacentária. Gestantes. Covid-19.

TRANSPLACENTARY INFECTION BY COVID-19: WHAT ARE THE POSSIBILITIES?

ABSTRACT: By highlighting in several studies around the world the possibility of cases of transplacental transmission of Covid-19 between an infected mother and the newborn, the present work intends to present two central questions: 1) to understand the transplacental transmission in pregnant women and 2) identify evidence in recent clinical studies in order to understand the relationship between the Covid-19 virus and

pregnant women, and thus establish a parallel between Covid-19 positive pregnant women and the possibility of transplacental infection. This is a bibliographic review study of recent studies on Covid-19 and pregnant women, in order to understand the ways of transmission of the virus between newborn mothers. Having as central axis the qualitative approach of exploratory nature. Even with the cases identified in clinical studies, the evidence is still not so numerous, but reveals analyzes that deserve to be highlighted: 1) the number of infected newborns grows worldwide, as the number of pregnant mothers infected also grows; 2) the method of evaluation by placenta to identify the viral load of the virus and the infection of the newborn is still limited and, 3) further studies and researches need to be promoted so that there is adequate planning and actions in relation to maternal and neonatal health .

KEYWORDS: Transplacental transmission. Pregnant women. Covid-19.

1 | INTRODUÇÃO

Desde que a pandemia foi declarada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), em março de 2020, ela tem afetado a todos de diferentes formas, sendo mais intensa em alguns grupos sociais mais vulneráveis. Dentre os grupos mais vulneráveis a doença, destaca-se as mulheres gestantes devido as alterações imunológicas sofridas durante esse período e a fisiopatologia do vírus da Covid-19. Segundo os autores Schwartz e Thomas (2020) dentre as diversas preocupações com as consequências de uma doença viral recém-surgida está seu efeito potencial em mulheres gestantes.

Como no período de gestação a placenta é o principal órgão que conecta a mãe e o feto, garantindo as diversas trocas de nutrientes para seu desenvolvimento e a sustentação da gravidez, estudos tem revelado que as gestantes infectadas pela Covid-19 podem transmitir o vírus para o feto. A constatação foi feita por um estudo clínico, em junho de 2020, após pesquisadores confirmarem que poderia existir alta carga viral no tecido placentário em relação ao líquido amniótico, podendo causar no recém-nascido sintomas neurológicos semelhantes de um paciente adulto (VIVANTI *et al.*, 2020).

As formas de transmissão do vírus da Covid-19, em específico em mulheres gestantes tem desafiado e gerado diversas preocupações para as mães, os profissionais de saúde e pesquisadores de todo o mundo. Diante do número preocupante do aumento dos casos de mulheres infectadas por Covid-19 na gestação, é de suma importância e necessidade acadêmica maior aprofundamento sobre o conhecimento da infecção transplacentária, para que possamos pensar ações de prevenção e cuidado a saúde adequado com a mãe e o recém-nascido.

Partindo disso, o presente capítulo pretende realizar uma pesquisa exploratória sobre a atenção à saúde da mulher gestante em tempos de pandemia, ao identificarmos em alguns estudos de caso a possibilidade de transmissão via transplacentária por Covid-19. Portanto, ele destaca-se pela necessidade de aprofundamento da temática, uma

vez que que não são numerosos os ensaios clínicos sobre a transmissão transplacentária, merecendo assim, a atenção de novos estudos. Com isso, o estudo tem objetivo central: 1) compreender a transmissão transplacentária em mulheres grávidas e 2) identificar em estudos clínicos recentes evidências a fim de compreender a relação entre o vírus da Covid-19 e gestantes, e com isso estabelecer um paralelo entre às gestantes positivas para Covid-19 e a possibilidade de transmissão via transplacentária.

2 | MATERIAIS E MÉTODOS

De esforço metodológico e teórico o presente capítulo utiliza a pesquisa bibliográfica de estudos recentes sobre a Covid-19 e mulheres grávidas, com o objetivo de aproximação com a questão da infecção transplacentária. Trata-se inicialmente, portanto, de uma revisão narrativa de literatura, tendo como norte o estudo qualitativo de natureza exploratória para formular “problemas mais precisos ou hipóteses pesquisáveis para estudos posteriores” (GIL, 1989, p. 44).

3 | RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.1 Aspectos gerais da infecção transplacentária humana

A transmissão de infecções de uma mãe para o filho pode se dar de múltiplas formas, a citar: ainda no útero (denominada transmissão congênita), durante o parto e antes (perinatal) ou após o nascimento do bebê, por exemplo, através da transmissão de microrganismos via leite materno (CLAP- SMR, 2010, p.6-7)

Num primeiro momento, entende-se que não somente, mas a transmissão ao embrião e ao feto pode ocorrer pela via hematogênica, sendo nestes casos consequência da presença de vírus, bactérias ou parasitas presentes na corrente sanguínea da mãe. No caso das infecções transmitidas via hematogênica, principalmente nos casos das infecções causadas por vírus, a placenta é afetada devido ao comprometimento da decídua e das vilosidades coriônicas (CLAP- SMR, 2010, p.6-7).

Para além disso, a transmissão pode ocorrer via infecção ascendente da parte superior da vagina, através do colo do útero. Quando a infecção é transmitida pela via ascendente supracitada, os microorganismos podem causar uma infecção do cordão umbilical bem como alterações inflamatórias, podendo provocar ruptura prematura de membranas e um parto prematuro. Além disso, também pode ocorrer pneumonia no feto devido a entrada de líquido amniótico nos pulmões do feto (CLAP-SMR, 2010, p.6-7).

Apesar das anomalias congênitas serem raras, as infecções durante a gravidez são uma das maiores causas de morbidade fetal e neonatal. Para além disso, algumas infecções são assintomáticas no momento do nascimento, não apresentando, portanto,

sintomas nos recém-nascidos, porém apresentam manifestações clínicas tardias, em sua maioria na primeira infância (até os 6 anos de idade) (CLAP-SMR, 2010, p.6-7).

O feto pode ser afetado, não somente pela transmissão direta do agente, mas também indiretamente através de consequências da infecção materna, como por exemplo, parto prematuro ou retardo do crescimento intra-uterino (RCIU). A transmissão da infecção no período gestacional varia dependendo do agente infeccioso, da idade gestacional no momento da transmissão e do estado imunitário da mãe. De forma geral, as infecções tendem a ter sequelas mais graves, por isso a necessidade de sua identificação precoce no momento da infecção, ou seja, quanto menor for a idade gestacional, maior será a ameaça de sequelas mais graves relativas à infecção transplacentária (CLAP-SMR, 2010, p. 6-7).

Abordaremos no próximo item a transmissão via transplacentária da Covid-19, ao identificarmos em Schwartz e Thomas (2020), que o exame de placenta é um método com grande potencial para a determinação da infecção do vírus de uma infectada.

3.2 Covid-19 e Mulheres grávidas: a possibilidade de transmissão via transplacentária

Os coronavírus são inseridos na família de RNA vírus, podendo apresentar reações nas regiões gastrointestinal e respiratória, e por consequência podendo levar à insuficiência respiratória de gravidade leve à grave intensidade (BETLIN *et al.*, 2020). Segundo diversos autores o coronavírus vem da família de vírus respiratórios que causam a infecção aguda do trato respiratório. Com sintomas similares ao da gripe ou resfriado, frequentemente grande parte da população já foi infectada pelo vírus, que em grande parte leva a uma infecção respiratória.

O surto de novas doenças respiratórias atípica identificado em dezembro de 2019, na cidade da China, apresentava sintomas de um novo tipo de coronavírus (SARS-CoV-2) com similaridade ao coronavírus graves do tipo síndrome respiratória aguda do morcego, sendo nomeado mais tarde como Covid-19 (RALPH *et al.*, 2020).

Apesar da sua identificação recente, o coronavírus não é uma novidade na comunidade médica, tendo em vista que epidemias derivadas de outras formas de coronavírus já foram identificadas desde o início dos anos 2000. Existindo ao menos sete tipos de coronavírus no mundo. Em 2002, na China, por exemplo, foi identificada a Síndrome respiratória Severa Aguda, denominada Coronavírus SARS-Cov-8. Em 2012 foi identificada, no Oriente Médio, a denominada Síndrome Respiratória do Oriente Médio, de nome científico MERS-Cov). Ambas às formas de coronavírus, similarmente a SARS CoV 2, também apresentavam em seus quadros clínicos quadros graves de insuficiência respiratória, assim como tinham como característica de risco uma alta letalidade, entretanto, tinham origem zoonótica (BETLIN *et al.*, 2020)

Segundo análises realizadas pelo Centro de Controle de Doenças e Prevenção

Chinês (CDC), o SARS-CoV-2 resulta de recombinações virais, que permitiram ao agente etiológico sair do ciclo de transmissão animal para animal e passaram a infectar seres humanos, sendo o hospedeiro primário ou inicial os morcegos e a transmissão por uma espécie intermediária ainda não identificada, sendo esta última transmissora aos seres humanos. Nesse sentido, é fundamental frisar que a transmissibilidade entre seres humanos é alta, o que inicialmente foi caracterizada como epidêmica, e atualmente pandêmica tendo em vista sua propagação em caráter global segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) (BETLIN *et al*, 2020).

Inicialmente, considerava-se de forma geral, como população mais vulnerável para a Covid-19 os idosos e pessoas com algum tipo de comorbidade, visto que no início da pandemia, em 2020, devido à ausência ou escassez de relatos na literatura e estudos clínicos, não haviam pesquisas científicas significativas para justificar a inclusão do grupo de gestantes, tendo em vista o fato deste grupo apresentar maior gravidade para a Covid-19 em comparação a população geral (BETLIN *et al*, 2020).

Recentemente às gestantes apresentavam em sua maioria casos leves e em torno de 8-9% casos mais graves e apenas 1-5% casos considerados críticos (BETLIN *et al*, 2020). Entretanto, mesmo que inicialmente às gestantes não fossem consideradas como grupo dentro da população de risco, com o avanço da doença houve uma mudança na classificação.

Segundo a literatura recente as mulheres grávidas passaram a ser classificadas como grupo de risco ao evidenciarem que a gestação aumenta as chances da gestante desenvolver sintomas graves da doença quando infectadas pelo vírus, como: ruptura de membranas ovulares, os riscos de partos prematuros ou parto cesariano de emergência, incidência de pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, e as complicações neonatais, como, a infecção do feto pelo vírus, pneumonia e morbidade perinatal (ESTRELA *et al.*, 2020; SOUZA *et al.*, 2021).

Além disso, é possível verificar em outras pandemias e epidemias o alto número de gestantes grávidas infectadas. Como por exemplo, o estudo de Ramalho (2020) ao identificar que grávidas foram infectadas com outros tipos de coronavírus (SARS-CoV e MERS-CoV), sendo responsáveis por um alto número de complicações, causando diversas complicações mais graves no qual as mães precisaram de cuidados intensivos, como: ventilação assistida, influencia renal e em diversos casos a morbidade materna.

Recentemente, foi descoberta a presença de receptores para proteínas que contribuem para a entrada do vírus dentro da célula como o ACE 2 (Angiotensin-converting enzyme 2) no tecido placentário, o que coloca em evidencia a maior preocupação dos pesquisadores com as diversas formas de transmissão da Covid-19 entre mãe e filho (BETLIN *et al.*, 2020). Por esse motivo, elencamos a necessidade de estudos sobre a temática.

Concordando com os autores Schwartz e Morotti (2020) é importante diferenciar transmissão transplacentária intrauterina da Covid-19 de outras formas de transmissão de infecção vertical e neonatal entre mãe e feto. Esses autores propuseram como critérios patológicos placentário para diagnosticar a transmissão transplacentária de Covid-19, a base na identificação molecular do vírus no lado fetal da placenta, como nas células do trofoblasto ou estroma viloso coriônico, pela demonstração de antígenos virais por imunohistoquímica ou por meio da detecção de ácido nucleico viral usando hibridização de RNA in situ ou métodos de RNAscope (SCHWARTZ; MOROTTI, 2020). Ainda para esses autores, com base nesses critérios estabelecidos, foi possível identificar diversos recém-nascidos que parecem ter sido infectados por transmissão transplacentária de Covid-19 pela mãe infectada (SCHWARTZ; MOROTTI, 2020).

Segundo análises realizadas pelo Centro de Controle de Doenças e Prevenção Chinês (CDC), com mais de 91 mil mulheres em idade reprodutiva, sendo 9% destas gestantes cujos testes para SARS-CoV-2 testaram positivo, comprovou-se que às gestantes apresentavam maior risco de internação em UTI, necessidade de hospitalização, assim como necessidade de ventilação mecânica, em comparação as mulheres não gestantes de mesma idade (BETLIN *et al*, 2020)

Não somente, mulheres gestantes nesta pesquisa, foram detectadas com SARS-CoV-2 e apresentaram também, complicações pós parto, como febre, hipoxemia e readmissões hospitalares quando comparadas às demais gestantes não positivas para SARS-CoV-2, o que despertou alerta para a probabilidade de riscos identificados nas mulheres grávidas positivas para a COVID-19 (BETLIN *et al*, 2020).

A partir da pandemia, passaram a surgir também um conjunto de questionamentos sobre a possibilidade de transmissão vertical da Covid-19 entre mãe-filho dentro da comunidade médica. Nesse sentido, um dos primeiros artigos relacionados com a temática, em 2020, evidenciou que dos 179 indivíduos recém-nascidos, que tiveram a mãe detectadas com Covid-19, 6 recém-nascidos nas primeiras 48 horas de vida, testaram positivo para Covid-19 no teste PCR (*Polymerase chain Reaction*), o que poderia indicar contágio vertical (GRUNEWALD, 2020).

Entretanto é importante frisar que há a possibilidade de que os recém-nascidos tenham sido contaminados através da inalação de gotículas oriundas de profissionais de saúde infectados e que atuaram seja no parto, ou cuidados hospitalares dentro do período de 48 horas. Assim como, também há a possibilidade de que os recém nascidos tenham sido infectados pelo contato com familiares dentro das mesmas 48 horas. Dessa forma, o artigo também considera a possibilidade de que o contágio pode ter acontecido através deste contato com profissionais de saúde e familiares de saúde e familiares dentro das primeiras horas de vida dos recém nascidos (GRUNEWALD, 2020).

Outras pesquisas, analisadas nesta mesma revisão, indicam outros relatos de caso

na literatura sobre a probabilidade de transmissão da Covid-19, ao descrever que foram realizados partos cesáreos, considerando que às membranas amnióticas foram mantidas intactas em seguida à separação da mãe infectada com Covid-19 e os recém-nascidos, tais casos indicaram como causa possível da transmissão, a transmissão via transplacentária (GRUNEWALD, 2020).

Foi proposta por Shah et al. (2020) uma abordagem baseada em evidências atuais com cinco categorias exclusivas sobre a possível infecção transplacentária, sendo elas: (1) transmissão confirmada, (2) provável, (3) possível, (4) improvável e (5) não-infectado, sendo que a primeira e última foram consideradas absolutas e confirmatórias. Os critérios sugeridos pelos autores para as cinco categorias sistematizadas acima consideram os resultados dos testes maternos, o estado do recém-nascido ao nascer e os resultados dos testes neonatais (SHAH *et al.*, 2020).

Partindo da classificação os autores Vivantini et al. (2020) citados por Wefort et al. (2020) construíram um estudo que comprovou a possível infecção transplacentária por Covid-19. A pesquisa analisou o caso de uma gestante confirmada com Covid-19 e sintomática, que passou por cesaria e cujas membranas amnióticas foram mantidas íntegras. Nesse sentido, foi feita a coleta de amostras do líquido amniótico, sangue e de lavado bronco alveolar do recém-nascido, por swab orofaríngeo e também amostras retais após limpeza, sendo coletadas ao nascer. A placenta da gestante foi avaliada para identificação de presença viral e foi constatado após análise que todas as amostras foram positivas para Covid-19 (WEFORT *et al.*, 2020)

Em uma revisão realizada pelos autores Rasmussen et al., (2020) apud Wefort et al., (2020) não foi evidenciado a transmissão em útero, nem na síndrome respiratória aguda grave ou na Síndrome Respiratória do Oriente Médio. Enquanto que nas pesquisas realizadas por Yu et al. (2020) e Procianoy et al. (2020) apud Wefort et al., (2020) consideraram que são necessários mais estudos, revisados por pares, que possam identificar evidências para avaliar a transmissão vertical, para que só a partir disso seja possível um diagnóstico mais concreto da transmissão vertical como uma possível forma de transmissão do coronavírus.

Os autores Peng Z. et al., (2020) citado por Wefort et al. (2020) ao acompanharem em um estudo de caso um recém-nascido do sexo feminino prematuro com testes negativos para Covid-19, filho de mãe com resultado positivo Covid-19, identificaram que o recém-nascido apresentou dificuldade respiratória leve, sendo necessária pressão contínua nas vias aéreas por curto período no recém-nascido, foram feitos exames Covid-19 via garganta e via cotonete anal, soro, líquido de lavagem broncoalveolar e urina, sendo que todos tiveram resultado negativo (WEFORT *et al.*, 2020).

Liu et al., (2020) apud WEFORT et al., (2020) assistiram 19 recém-nascidos, sendo que destes filhos, 10 das mães testaram positivo através de teste PCR para Covid-19, e 9 também constatadas com Covid-19, através de diagnóstico clínico. Nesse sentido, os testes

PCR para Covid-19 realizados nos recém nascidos, através de swab de garganta, urina e fezes dos recém nascidos tiveram resultado negativo para SARS-CoV-2. Não somente, o teste PCR para SARS-CoV-2 realizado no leite materno e no líquido amniótico também tiveram resultado negativo, o que resultou na constatação de não relação direta no sentido de transmissão direta via transplacentária da mãe para o recém-nascido.

4 | CONCLUSÕES INICIAIS

A partir da literatura apresentada no supracitado e ao longo do capítulo, constata-se que os avanços das pesquisas revelam inicialmente uma necessidade maior de cuidados com as gestantes positivas para SARS-CoV-2. Tendo em vista às pesquisas de comparação com gestantes negativas para SARS-CoV-2, sendo que às primeiras respectivamente apresentaram piora nos quadros clínicos. Sendo assim, é fundamental frisar o impacto da Covid-19 nas gestantes para que seja possível um aprofundamento dos estudos sobre possíveis impactos, ações e prevenções também nos fetos e recém nascidos.

Para além, constata-se também desde a ausência de bibliografia suficiente para afirmação ou negação da transmissão transplacentária até pesquisas realizadas com recém nascidos cujos testes PCR para SARS-CoV-2 foram feitos e indicaram tanto negativo quanto positivo para Covid-19. Sendo assim, percebe-se que ainda não há consenso definido quanto a questão, sendo necessário um aprofundamento de estudos e pesquisas para que futuramente seja possível considerar afirmações sobre a relação da infecção transplacentária e a SARS-CoV-2.

Entretanto, há de se ressaltar que a presença de casos positivos de SARS-CoV-2, como constatado por exame PCR dos recém nascidos chama atenção e demanda cautela no sentido de não ser descartada a possibilidade de contágio transplacentário, mas, ainda se demanda maiores estudos por parte da comunidade científica bem como revisão por pares.

Por fim, consideramos a possibilidade de infecção transplacentária relacionada a Covid-19 uma preocupação necessária e importante para a medicina neonatal, tendo em vista os estudos que demonstraram casos positivos ao redor do mundo.

REFERÊNCIAS

BENTLIN, Maria Regina et al. **CORONAVÍRUS E RECÉM-NASCIDO: O QUE SE SABE ATÉ O MOMENTO?** 2020. Disponível em: <https://www.spsp.org.br/PDF/SPSP-DC%20Neonatalogia-Covid-vers%C3%A3o3-25.09.2020.pdf>. Acesso em: Jun. 2021

CLAP/SMR (org) Centro Latino-Americano de Perinatologia, Saúde da Mulher e Reprodutiva. **INFECÇÕES PERINATAIS TRANSMITIDAS DE MÃE PARA FILHO.** 2010. Disponível em: <http://www.clap.ops-oms.org/publicaciones/clap1567-3.pdf>. Acesso em: jun. 2021.

ESTRELA, Fernanda Matheus et al. Gestantes no contexto da pandemia da Covid-19: reflexões e desafios. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 30, p. e300215, 2020. Disponível em: <https://scielosp.org/article/physis/2020.v30n2/e300215/pt/>. Acesso em: jun. 2021.

GIL, A. C. **Métodos e técnicas de pesquisa social**. 2. ed. São Paulo: Editora Atlas S.A., 1989.

GRÜNEWALD, Sabrine Teixeira. **Evidências de transmissão transplacentária na Covid-19**. 2020. Disponível em: <https://portugues.medscape.com/verartigo/6504921>. Acesso em: 01 jul. 2021.

WEFFORT, Virginia Resende Silva et al. **Transmissão vertical da COVID-19: uma revisão integrativa**. Disponível em: <https://cdn.publisher.gn1.link/residenciapediatria.com.br/pdf/rp200820a01.pdf>. Acesso em: jul. 2020.

RALPH, Robyn et al. 2019-nCoV (vírus Wuhan), um novo coronavírus: transmissão de homem para homem, casos relacionados a viagens e prontidão para vacinas. O **Jornal de Infecção nos Países em Desenvolvimento**, v. 14, n. 01, p. 3-17, 2020.

RAMALHO, Carla. Covid-19 na gravidez, o que sabemos? **Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa**, v. 14, n. 1, p. 6-7, 2020.

SCHWARTZ, David A.; MOROTTI, Denise. Placental pathology of COVID-19 with and without fetal and neonatal infection: trophoblast necrosis and chronic histiocytic intervillitis as risk factors for transplacental transmission of SARS-CoV-2. **Viruses**, v. 12, n. 11, p. 1308, 2020.

SCHWARTZ, David A.; THOMAS, Kristen M. Characterizing COVID-19 maternal-fetal transmission and placental infection using comprehensive molecular pathology. **EBioMedicine**, v. 60, 2020.

SHAH, Prakesh S. et al. Classification system and case definition for SARS-CoV-2 infection in pregnant women, fetuses, and neonates. **Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica**, v. 99, n. 5, p. 565, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7262318/>. Acesso em: jul. 2021.

SOUZA, Hayanna Cândida Carvalho de et al. COVID-19 e gestação: manifestações clínicas, alterações laboratoriais e desfechos maternos, uma revisão sistemática de literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 6, p. 15901-15918, 2020.

VIVANTI, Alexandre J. et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. **Nature communications**, v. 11, n. 1, p. 1-7, 2020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41467-020-17436-6>. Acesso em: jul. 2021.

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

Data de aceite: 16/09/2021

Data da submissão: 17/07/2021

Cléia Maria dos Santos Pereira

Instituto Benjamin Constant – IBC
Rio de Janeiro – RJ
<http://lattes.cnpq.br/0532993802278576>

Ingrid Jardim de Azeredo Souza Oliveira

Associação Brasileira de Ensino Universitário
(UNIABEU)
Belford Roxo - RJ
<http://lattes.cnpq.br/3445387733865459>

José Tadeu Madeira de Oliveira

Instituto Benjamin Constant – IBC
Rio de Janeiro - RJ
<http://lattes.cnpq.br/3658367678265905>

Mabel Carneiro Fraga

Hospital da Força Aérea do Galeão – HFAG
Ilha do Governador – RJ
<http://lattes.cnpq.br/1697975607600946>

Rogério Pinto de Lima

Instituto Benjamin Constant – IBC
Rio de Janeiro – RJ
<http://lattes.cnpq.br/2542168684753096>

Sirlene dos Santos Ribeiro

Instituto Benjamin Constant – IBC
Rio de Janeiro - RJ
<http://lattes.cnpq.br/2216882690911339>

Mércia Ferreira de Souza

Instituto Benjamin Constant – IBC
Rio de Janeiro - RJ
<http://lattes.cnpq.br/5638966220527708>

RESUMO: A fisioterapia é uma ciência da saúde que estuda, previne e trata os distúrbios cinéticos funcionais, sendo responsável pela recuperação físico-funcional de órgãos e sistemas do corpo humano. Há relatos de sua prática desde a Idade Antiga. A fisioterapia está associada ao contexto da saúde promocional, preventiva, assistencial e reabilitacional, identificando o fisioterapeuta como um profissional com conhecimentos epidemiológicos necessários a atuação no combate frontal até o pós-Covid-19. Na pesquisa de revisão foi descrito a atuação da fisioterapia na Covid-19, destacando a patogenicidade e o atendimento ambulatorial e hospitalar realizado pelo fisioterapeuta. A necessidade de atualização e capacitação profissional e a adequação do sistema de saúde quanto a maior capacidade de atendimento de sequelas posteriores a doença foi o foco do estudo.

PALAVRAS-CHAVE: Fisioterapia; Covid-19; Pandemia

PHYSIOTHERAPY PRAXIS IN COVID-19 SYNDROMIC: CONTEXTUALIZATION AND PROGNOSIS

ABSTRACT: Physical therapy is a health science that studies prevent and treats functional kinetic disorders, being responsible for the physical-functional recovery of organs and systems of the human body. There are reports of its practice from the Ancient Ages. Physical therapy is associated with the context of promotional, preventive, care, and rehabilitation health, identifying the physical

therapist as a professional with epidemiological knowledge needed to work in frontal combat until the post-Covid-19 period. In the review research, the role of physiotherapy at Covid-19 was described, highlighting the physiotherapist's pathogenicity and outpatient and hospital care. The need for updating and professional training and adequacy of the health system in terms of greater capacity to deal with sequelae after the disease was the focus of the study.

KEYWORDS: Physiotherapy; Covid-19; Pandemic

1 | CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Para entender a práxis da fisioterapia no advento Covid-19 é preciso conhecer essa profissão que foi reconhecida no Brasil em 1969 por meio da publicação do Decreto-Lei nº 938/69. O homem em seu desenvolvimento percebeu que havia a necessidade de se estabelecer uma forma de tratar as doenças ou incômodos que sofria. Buscou alternativas inicialmente empíricas e na “tentativa e erro” começou a estabelecer alguns procedimentos que traziam conforto ou alívio de dor.

Na Idade Antiga 4.000 a.C. e 395 d.C., o homem se utilizou do peixe elétrico como terapia. A ginástica realizada pelas mãos dos sacerdotes e os próprios movimentos do corpo humano eram utilizados para tratar os desconfortos (REBELATTO; BOTOME, 1999).

Gava (2004) referiu que na China e na Índia (2.698 a.C.) foi registrado a utilização de recursos físicos naturais, como os banhos de sol. A busca pela cura de doenças com recursos aquáticos também foi utilizada na Antiguidade, no Egito.

Rebelatto e Botomé (1999) referiram que na Idade Média (Séculos V ao XV), ocorreu uma paralização dos estudos por interferência religiosa. No Renascimento, ocorreu o desenvolvimento do humanismo, das artes e da cultura do corpo.

Na Revolução Industrial, século XIX, houve o desenvolvimento da massagem na Europa, na Society of Trained Masseuses (STM), idealizada por três enfermeiras e uma parteira, sendo que essas atribuições foram repassadas da enfermagem para a fisioterapia (NICHOLLS; CHEEK, 2006).

A produção mecanicista produziu agravos à saúde humana. Preocupados com a produção e na manutenção da força de trabalho e riquezas, a sociedade identificou a necessidade de cuidados com o trabalhador. A Segunda Guerra Mundial foi o advento que fez surgir as escolas de Cinesioterapia no mundo, para tratar das lesões e das mutilações resultantes do combate.

Sahrman (2005) identificou que a Fisioterapia no século XX, pode ser dividida em três fases, com base no sistema anatômico, geralmente relacionada à prevalência de determinada deficiência física, são elas: 1. Tratamento de pessoas com disfunções do sistema neuromuscular periférico ou osteomuscular, que resultavam dos traumatismos de guerra e da poliomielite; 2. Tratamento de pessoas com alterações do sistema nervoso

central, como por exemplo, as provocadas por acidente vascular encefálico (AVE) ou por lesões traumáticas cranianas ou da medula espinhal; 3. Tratamento da dor osteomuscular, considerando a identificação de restrições de mobilidade articulares e de tecidos periarticulares como motivador do quadro algico.

A autora referiu que o tratamento deve ser considerado incompleto quando dirigido isoladamente aos problemas osteomusculares e neurológicos. Enfatizou que o movimento constitui o foco central da fisioterapia, entendendo de uma maneira ampla que o movimento resulta de componentes pertencentes aos sistemas osteomuscular, neurológico, cardiopulmonar e metabólico.

Assim, ao longo do século passado desenvolveram-se modelos para explicar a atuação da Fisioterapia, como o modelo patocinesiológico descrito por Hislop (1975), que enfoca o papel da doença ou da lesão na produção de alterações ou anomalias do movimento, levando a limitações da função.

A Fisioterapia no Brasil iniciou em 1919, na Universidade de São Paulo. Em 1929 foi criado o Serviço de Fisioterapia do Instituto do Radium Arnaldo Vieira de Carvalho, situado no Hospital Central da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (SANCHES, 1970).

A Escola de Reabilitação do Rio de Janeiro foi criada pela Associação Brasileira Beneficente de Reabilitação (ABBR), que implantou a primeira graduação em Fisioterapia do Brasil em 1956 (BARROS, 2008). Em 1969, a criação da profissão e da Autarquia Federal em 1975.

O Conselho Federal de Fisioterapia e Terapia Ocupacional (COFFITO, 2011) definiu: “Fisioterapia uma ciência da Saúde que estuda, previne e trata os distúrbios cinéticos funcionais intercorrentes em órgãos e sistemas do corpo humano, gerados por alterações genéticas, por traumas e por doenças adquiridas. Fundamenta suas ações em mecanismos terapêuticos próprios, sistematizados pelos estudos da Biologia, das ciências morfológicas, das ciências fisiológicas, das patologias, da bioquímica, da biofísica, da biomecânica, da cinesia, da sinergia funcional, e da cinesia patológica de órgãos e sistemas do corpo humano e as disciplinas comportamentais e sociais”. Destaca-se por sua interação ecológica efetiva no processo saúde–enfermidade a capilaridade em todos os níveis de atenção à saúde das pessoas e das populações.

As inter-relações do agente, do suscetível e do meio ambiente afetam o processo global e seu desenvolvimento, desde as primeiras forças, que criam o estímulo ao processo patológico no meio ambiente, ou em qualquer outro lugar, passando pela resposta imune do homem, até as alterações que levam a um defeito, invalidez, recuperação ou morte (LEAVELL; CLARK, 1976).

Para compreender o processo de infecção e transmissão se faz necessário conhecer

o hospedeiro (suscetível), o agente e o ambiente. Neste sentido, destaca-se o Período Pré-Patogênico, também conhecido como Período Epidemiológico e o Período Patogênico. Os fatores que podem causar doenças humanas incluem fatores biológicos, físicos e químicos e outros fatores como estresse, mais difícil de classificar.

O período Pré-Patogênico está caracterizado pela provável ação dos fatores de riscos do ambiente no indivíduo suscetível. Nessa fase não há a doença, mas o risco de contrai-la. O período patogênico está compreendido como um manifesto orgânico de alterações até a apresentação dos sinais e sintomas característicos de uma doença. Identifica-se essa situação como Pré-Clínica e Clínica respectivamente.

A Constituição da Organização Mundial da Saúde (OMS, 1946) definiu que “Saúde é um estado de completo bem-estar físico, mental e social e não apenas a mera ausência de doença ou enfermidade”. Esse conceito remete o fisioterapeuta à promoção, prevenção, assistência e reabilitação, identificando como um profissional nato da saúde e estratégico em relação a Covid-19.

Bispo-Junior (2010) referiu que o fisioterapeuta deve ter o conhecimento epidemiológico, na busca dos objetivos da universalidade, integralidade e equidade estabelecidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS), que têm suscitado os modelos assistenciais adotados.

Quando relacionamos os níveis de atuação à saúde preconizados pelo SUS, em consonância com a OMS como: primário, secundário e terciário percebemos a natureza dessa profissão ocupando atividades em todos os espaços possíveis dos serviços em saúde básicos, de média e de alta complexidade. Nesse contexto o fisioterapeuta está no combate frontal da Covid-19, bem como de possíveis sequelas oriundas dessa doença.

2 | ETIOPATOGENIA, ATUAÇÃO IMEDIATA E A PROGNOSE: A REABILITAÇÃO DE PROBLEMAS ESPECÍFICOS

Em duas décadas, o mundo sofreu três grandes epidemias causadas por vírus do gênero Betacoronavírus da família *Coronaviridae* (PAULES *et al.*, 2020). Entre 2002 e 2003 a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) ou Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) - atingiu países Asiáticos, Europeus e a América do Norte, resultando em mais de oito mil notificações, com média de aproximadamente 10% de óbitos. A doença emergiu na China, na província de Guangdong e o SARS-CoV foi identificado como o agente etiológico (KUIKEN *et al.*, 2003). Uma década depois, no período de 2012 e 2013 foi identificado o MERS-CoV, causador da Síndrome Respiratória do Oriente Médio ou *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS), este limitado à Arábia Saudita, com poucos casos descritos em outros países (DE GROOT *et al.*, 2013).

No Século XXI, dois HCoVs são altamente patogênicos, o coronavírus da SARS-

CoV e da MERS-CoV, que emergiram de reservatórios animais causando epidemias globais com morbidade e mortalidade, sendo os gêneros *Alphacoronavirus* e *Betacoronavirus* conhecidos por infectar mamíferos (PAULES *et al.*, 2020).

Os coronavírus consistem em quatro proteínas estruturais, sendo Spike (S), de membrana (M), do envelope (E) e do nucleocapsídeo (N) (LIU *et al.*, 2020). Spike compreende duas subunidades funcionais; A subunidade S1 que é responsável pela ligação ao receptor da célula hospedeira e a subunidade S2, responsável pela fusão das membranas virais e celulares. A enzima conversora de angiotensina 2 (angiotensin-converting enzyme 2 - ACE2) foi identificada como um receptor funcional para SARS-CoV. Este é um receptor homólogo da angiotensin-converting enzyme (ACE), responsável pela regulação da pressão arterial do Sistema Renina-Angiotensina. Nota-se que enquanto a ACE faz vasoconstrição e conseqüente aumento da pressão arterial, a ACE2 promove a vasodilatação e a redução da mesma.

A análise estrutural e funcional mostrou que o pico para SARS-CoV-2 é ligado a ACE2 (WALLS *et al.*, 2020), sendo observada a alta expressão de ACE2 no pulmão, coração, íleo, rim e bexiga (ZOU *et al.*, 2020), explicando o fato de o gene ACE2 geralmente ser mais expresso em pacientes com doenças crônicas, o que os tornam mais suscetíveis a infecção pelo coronavírus.

O ciclo de vida do vírus com o hospedeiro consiste em cinco etapas: fixação, penetração, biossíntese, maturação e liberação. Uma vez que os vírus se fixam aos receptores do hospedeiro, os quais penetram nas células por endocitose ou fusão de membrana. O conteúdo é liberado no interior das células e o RNA viral entra no núcleo para replicação. O mRNA viral é usado para fazer proteínas virais caracterizando a biossíntese. Assim, novas partículas virais são maturadas e liberadas.

O MERS compartilha características clínicas com a SARS como a pneumonia atípica grave, mas os pacientes com MERS diferenciam com sintomas gastrointestinais proeminentes e podem evoluir para insuficiência renal aguda, ligados pela glicoproteína MERS-CoV S à Dipeptidil peptidase 4 (DPP-4) (YU *et al.*, 2004). Ressalta-se que em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 infectados com Covid-19, é importante lembrar que os dois receptores de proteínas, a ACE2 e a DPP-4, são envolvidos em processos fisiológicos normais, incluindo sinais metabólicos que regulam a homeostase da glicose, da atividade renal, da fisiologia cardiovascular e vias que regulam a inflamação.

Com base nas células infectadas, a Covid-19 pode ser dividido em três fases de diferentes estágios clínicos da doença (WU; MCGOOGAN, 2020): O primeiro estágio é assintomático, que compreende o período de um a dois dias iniciais de infecção, onde as células epiteliais se ligam na cavidade nasal e começam a se replicar por meio do receptor ACE2 (SIMS *et al.*, 2005); o segundo estágio é caracterizado pela resposta das vias aéreas superiores e condução das vias aéreas que ocorrem nos dias seguintes, cujos esfregaços

nasais ou escarro devem produzir o vírus (SARS-CoV-2), bem como marcadores iniciais da resposta imune inata. Neste momento, a doença Covid-19 se manifesta clinicamente, onde as células epiteliais infectadas são a principal fonte de interferons beta e lambda (HANCOCK *et al.*, 2018). Para cerca de 80% dos pacientes infectados, a doença será leve e principalmente restrita às vias aéreas superiores (WU; McGOOGAN, 2020). O terceiro estágio é caracterizado por hipóxia, imagens de infiltrados de vidro fosco e progressão para SDRA, o qual cerca de 20% dos pacientes infectados progredirão para o estágio três da doença. Nesta etapa, o vírus atinge as unidades de troca gasosa do pulmão, infectando as células alveolares do tipo II. O SARS-CoV se propaga dentro das células do tipo II, o qual grande número de partículas virais é liberado e as células sofrem apoptose e morrem (QIAN *et al.*, 2013), resultando uma toxina pulmonar autorreplicante, infectando células do tipo II em unidades adjacentes. Em sequência, percebendo-se que áreas do pulmão perderão a maioria de suas células do tipo II, as vias secundárias para a regeneração epitelial serão acionadas. Normalmente, as células do tipo II são precursoras das células do tipo I. O resultado patológico da SARS e Covid-19 é o dano alveolar difuso com membranas hialinas ricas em fibrina e algumas células gigantes multinucleadas (XU *et al.*, 2020). A cicatrização de feridas pode levar a um quadro de fibrose mais graves do que outras formas de SDRA, cuja recuperação exigirá uma resposta imune inata e adquirida, além de regeneração epitelial.

A infecção com SARS-CoV-2 também demonstrou causar hipoxemia. Essas mudanças levam ao acúmulo de radicais livres de oxigênio, mudanças no pH intracelular, acúmulo de ácido láctico, mudanças eletrolíticas e mais danos celulares (AZER, 2020).

A American Thoracic Society/European Respiratory Society, referiram que reabilitação pulmonar é uma avaliação completa do paciente seguida de terapias individualizadas que incluem, a educação do comportamento durante o curso da Covid-19, considerando as comorbidades e a recuperação físico funcional, principalmente no tratamento agudo da dispnéia, ansiedade e qualidade de vida (RODRIGUEZ-MORALES *et al.*, 2020).

A atuação da fisioterapia na terapia intensiva deve considerar a instabilidade hemodinâmica e a baixa tolerância ao exercício. Destaca-se a monitorização da troca gasosa e da mecânica respiratória, da avaliação seriada gasométrica, complacência estática, resistência e pressão de distensão (*driving pressure*). A análise gráfica da ventilação pode auxiliar a melhora da hipoxemia com menor risco de lesão pulmonar (LAZZERI *et al.*, 2020).

A ventilação mecânica (VM) prolongada e a internação por longos períodos na UTI promovem sequelas, como fraqueza adquirida e polineuropatia do doente crítico (STAM *et al.*, 2020). Entre 5 a 10% dos pacientes hospitalizados apresentarão indicação para reabilitação extra-hospitalar pós-Covid-19, já que uma fração dos pacientes não ventilados precisará ser reabilitada motivada pela internação (DOCHERTY *et al.*, 2020).

A doença leve se desenvolve sem pneumonia em exames de imagem (LIN; LI, 2020).

A respiração nasal deve ser incentivada para aumentar a umidificação e o recrutamento do diafragma. A contração da musculatura abdominal ao final da expiração deve ser ativa aumentando a pressão abdominal empurrando o diafragma até uma tensão-comprimento mais favorável (ELAD *et al.*, 2008).

Quando o paciente estiver com FR maior que 30ipm, SatO₂ em repouso de 93% ou relação PaO₂/FiO₂ (P/F) menor que 300mmHg, com ou sem dispnéia, representa Covid-19 de moderado a grave, requerendo hospitalização e monitoramento (LIN; LI, 2020), visto que 3% a 5 % dos saudáveis podem evoluir em sete a 14 dias após infecção para condições graves ou críticas. A fraqueza dos músculos respiratórios e do diafragma pode ocorrer após VM prolongada (BISSETT *et al.*, 2020), sendo que o treinamento muscular inspiratório pode ser estimulado no processo de desmame (PAIVA *et al.*, 2015).

O exercício físico é essencial na reabilitação pulmonar e pode começar no leito no paciente descondicionado até o caminhar no ambulatório. A reabilitação tem como meta a SatO₂ ≥ que 90% com suporte de O₂ para manter a saturação desejada (RODRIGUEZ-MORALES *et al.*, 2020). Se a SatO₂ cair abaixo da meta ou índice de percepção de esforço (IPE) na escala de Borg for > que 3, a atividade deve ser pausada e iniciada a respiração com os lábios franzidos para que a SatO₂ volte a meta desejada (RODRIGUEZ-MORALES *et al.*, 2020; MAYER *et al.*, 2018). O suplemento de O₂ deve ser utilizado no treinamento do exercício para ajudar a não sobrecarregar os músculos respiratórios (RODRIGUEZ-MORALES *et al.*, 2020; LIM *et al.*, 2004). Devem ser interrompidos se a SaO₂ não retornar para a meta, quando o IPE na escala de Borg for < que 4 com repouso e suporte de O₂, se o paciente relatar precordialgia, tonturas ou palpitações (CULLEN & RODAK, 2002).

As manobras de desobstrução das vias aéreas reduzem a necessidade do suporte ventilatório, garantindo o recrutamento alveolar (ELAD *et al.*, 2008; KANG; BACH, 2000).

A postura é importante na função respiratória (NGAI *et al.*, 2016). O paciente deverá estar, se possível, na postura ereta durante a fisioterapia. O posicionamento no leito é eficaz e pela fisiopatologia da Covid-19, deve ser indicada a drenagem postural (TANG *et al.*, 2020). Dois minutos em cada posição durante os exercícios respiratórios podem melhorar a relação ventilação-perfusão (DENTICE *et al.*, 2018).

A postura em prono tem se mostrado benéfica para pacientes em VM a fim de melhorar a P/F, a troca gasosa na SDRA e reduzir comorbidades cardiovasculares (GUÉRIN *et al.*, 2013). O treinamento muscular inspiratório e expiratório pode ser implementado, iniciando com a espirometria de incentivo progredindo para dispositivos de treinamento muscular inspiratório (BISSETT *et al.*, 2020; PAIVA *et al.*, 2015). Segundo Carda *et al.*, (2020) o treino da respiração pode ser com os lábios franzidos; controle diafragmático; expansão torácica; treinamento dos músculos torácicos.

3 I COMPLICAÇÕES DA COVID-19 E RISCOS DE SEQUELAS

3.1 Sistema Respiratório

Nos pacientes com a Covid-19, é frequente o edema laríngeo e a laringite em pacientes críticos, pneumonia necrosante devido a superinfecção por *Staphylococcus aureus* secretor de leucocidina Panton-Valentine. Insuficiência respiratória aguda, o qual aproximadamente 5% dos pacientes com a Covid-19 vão para a UTI por desenvolverem doença grave pela SRA. Pneumonia associada à ventilação em até 30% dos pacientes que requerem VMI. Embolia pulmonar maciça complicada por insuficiência cardíaca aguda do lado direito. Observa-se que em pacientes com a insuficiência respiratória aguda há hipercoagulabilidade grave ao invés de coagulopatia consumptiva.

A fisioterapia dos pacientes graves em UTI envolve o manejo do suporte ventilatório com oferta de oxigênio. O manejo em pacientes com a Covid-19 difere dos usuais, devido à necessidade de reduzir ou eliminar a produção de aerossóis que contaminariam o ambiente, profissionais e outros pacientes (BATTAGLINI *et al.*, 2020). Por isso, o uso de cânula nasal de alto fluxo, máscara de Venturi e VMNI não são recomendados.

3.2 Sistema Cardiovascular

Para Guimarães (2020) a gravidade da Covid-19 se associa aos idosos, onde são observados coagulopatia, principalmente coagulação intravascular disseminada, tromboembolismo venoso, dímero D elevado e tempo de protrombina prolongado, além de danos ao sistema cardiovascular, causando miocardite, lesão miocárdica, instabilidade da placa coronariana e infarto do miocárdio tipo 1, juntamente com o suprimento de oxigênio e desequilíbrio da demanda, vasculite sistêmica e coagulação intravascular disseminada (DIC). A fisioterapia deve ser individualizada, sendo que cada conduta precisa de avaliação e reavaliação, atuando com o auxílio à intubações, posicionamento prono e retorno a posição supina, monitorização, parâmetros de PEEP, ajustes na VM, atuação no desmame, auxílio na extubação e nas ressuscitações cardiopulmonares.

É importante ressaltar que a mortalidade no meio hospitalar foi alta, principalmente dos que utilizaram da ventilação mecânica. Não mais devemos nos referir ao grupo de riscos, pois mesmo em grupos mais jovens sofremos grandes perdas (RANZANI *et al.*, 2021), principalmente quando relacionamos as variantes do vírus.

3.3 Sistema Nervoso

Casos da Covid-19 tem apresentado problemas neurológicos com sequelas permanentes. Há registros de encefalite, encefalopatia, Síndrome de Guillain-Barré, Acidentes Vascular Encefálico, convulsões, Alzheimer, Doença de Parkinson Esclerose Múltipla, Neuropatias Inflamatórias Pós-Infecçiosa e outras doenças degenerativas. O

Fisioterapeuta deverá estar atento à recuperação físico funcional minimizando as sequelas.

No descondicionamento, a fadiga muscular constitui limitação do exercício em pacientes com doença pulmonar (GOSSELINK, 2004), acamado e com hipóxia, além de fraqueza adquirida na UTI, relacionada à imobilidade, controle glicêmico abaixo do ideal e iatrogenia pelo uso de esteroides e bloqueadores neuromusculares.

A experiência em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (inalat%C3%B3rias%2C%20frequentemente%20fuma%C3%A7a%20de%20cigarro.” DPOC) mostrou que a suplementação de oxigênio durante o exercício está associada a maior aumento da carga de trabalho (EMTNER *et al.*, 2003). Esta observação poderia ser útil para pacientes com fibrose pulmonar e para os que já apresentavam algum grau de DPOC. Recomenda-se o monitoramento de FR e SatO₂ durante o exercício, especialmente nas fases iniciais da doença.

Os níveis de CPK e LDH em pacientes com sintomas musculares foram maiores na forma grave da doença do que no grupo com doença leve. O aumento nos marcadores refletem danos ao músculo esquelético e miocárdico, chamando a atenção para a gravidade da doença pelo aumento dos níveis de mioglobina.

Carda *et al.*, (2020) referiram que o treino de exercícios objetiva: 1. Treinamento de resistência, cujo tratamento pode ser realizado usando um cicloergômetro, uma esteira ou até mesmo andando no solo. Recomenda-se que o tempo de treinamento seja entre 5-30 minutos para cada sessão, com uma intensidade de 50% a 80% da taxa de pico de trabalho. A meta geralmente é 60% de FC máxima corrigida para a idade, ou 80% da velocidade de marcha obtida durante teste de caminhada de seis minutos (monitorando SatO₂); 2. Treinamento de força, com frequência de uma a três sessões de dez repetições cada.

Há a ocorrência de disfagia em pacientes com insuficiência respiratória aguda e, uma vez que o mecanismo fisiopatológico da disfagia em pacientes pós Covid-19 ainda é incerto, sugere-se decorrer das causas mecânicas, redução da propriocepção e prejuízo laríngeo.

A reabilitação da disfagia é um dos processos de maior risco de contaminação, pela possível geração de aerossóis, com necessidade de cuidados intensivos. Recomenda-se desde procedimentos de triagem, até exames objetivos na avaliação da deglutição. Aponta-se que a reabilitação da disfagia consiste na modificação das consistências alimentares, mudanças posturais e manobras compensatórias. Torna-se necessária a participação do fonoaudiólogo no processo de reabilitação.

3.4 Doenças reumáticas, sistêmica e autoimune

O isolamento social é um fator contribuinte para o sintomas musculoesqueléticos, tais como dor miofascial e artralguas, principalmente aquelas ligadas às doenças autoimunes

como artrite reumatoide, espondilites e lúpus eritematoso sistêmico. Por intensificar a ansiedade e o estresse, a restrição também pode aumentar a sintomas dos pacientes com fibromialgia (MISRA, 2020). Nesse contexto, o fisioterapeuta se depara com duas complicações, uma para pacientes que apresentavam limitações físicas tendo que lidar com a redução da quantidade de exercícios e a minimização dos recursos fisioterapêuticos (HAMEED *et al.*, 2020) e a outra, representada pela imprevisível resposta de pacientes recuperados da Covid-19 a médio e longo prazo.

3.5 Atendimento ambulatorial e domiciliar

Um fator de importância no processo de reabilitação é o risco de contaminação do fisioterapeuta, o qual deverá prestar atendimento utilizando equipamentos de proteção individual (EPIs) adequados. Fator limitante para a realização de mobilização e exercícios terapêuticos é a carência de recursos humanos e técnicos disponíveis (ASSOBRAFIR, 2020). Em relação a unidades de reabilitação, tem sido sugerido que sejam divididas em Covid + e Covid- a fim de minimizar o risco de contaminação interna e melhorar o uso adequado de EPIs e a segurança da equipe (BOLDRINI *et al.*, 2020). O fisioterapeuta deve considerar o impacto das complicações psiquiátricas importantes pós-Covid-19, sendo necessários cuidados específicos (CARDA *et al.*, 2020), estende-se essas recomendações ao atendimento domiciliar.

Dias *et al.*, (2020) referiram que os pacientes que evoluem com sintomas respiratórios leves, e em pós alta hospitalar tem melhores condições de recuperação. É importante frisar que o fisioterapeuta deverá utilizar os seus recursos e protocolos adaptando-os as necessidades dos pacientes da COVID-19. Estudo realizado no Reino Unido estabeleceu o consenso para atuação pós-Covid-19 que prioriza a reabilitação pulmonar, cardiológica, neurológica, musculoesquelético, psicológica e do cuidado clínico (BAKER-DAVIS *et al.*, 2020). Destaca-se a necessidade da atenção multiprofissional aos pacientes.

Areabilitação ambulatorial deve ser considerada em todos os pacientes hospitalizados com a Covid-19 (DOWMAN *et al.*, 2014) uma vez que tem sido observado a presença de fibrose pulmonar em 45% dos pacientes um mês após a infecção, 30-36% em três a seis meses após infecção e 28% após um ano da infecção (HUI *et al.*, 2005). Sugere-se que o tratamento seja baseado em exercícios e treinamento respiratório, semelhante ao pulmão com fibrose primária (CARDA *et al.*, 2020).

É importante citar que o COFFITO, estabeleceu o atendimento não presencial permitindo o acompanhamento do paciente após a alta hospitalar, sendo a avaliação presencial e as demais sessões estabelecidos conforme a evolução clínica do paciente.

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

É preciso reconhecer a ausência de conhecimentos da sociedade sobre os riscos reais da pandemia. Essa condição remete a urgência da vigilância e controle evitando a sobrecarga no sistema, principalmente da força de trabalho da saúde. É preciso assumir uma política preventiva do problema, sendo importante entender que além da doença haverão os desdobramentos, como as sequelas que ficarão e deverão ser tratadas. As variantes decorrentes do descuido social trouxeram mais incertezas sobre a Covid-19. Diante da interação biológica e socioeconômicas relacionadas as doenças o melhor é conceituar a “Pandemia” como “Sindemia”. Richard Horton, editor da Lancet declarou que “Não importa quão eficaz seja um tratamento ou quão protetora seja uma vacina, a busca por uma solução puramente biomédica contra a Covid-19 vai falhar. A menos que os governos elaborem políticas e programas para reverter profundas disparidades sociais, nunca estaremos totalmente protegidos da Covid-19”.

Neste capítulo, identificamos as áreas de atuação imediata da fisioterapia e nas possíveis consequências da Covid-19. É preciso que as autoridades de saúde, em todas as esferas se preparem para o aumento da demanda de atendimento derivado pelas sequelas que permanecerão no contexto do atendimento primário. Há a necessidade de se ampliar fisicamente a rede de atendimentos de reabilitação no país e principalmente a capacitação e presença suficiente de profissionais de saúde, em especial do fisioterapeuta. Fica o nosso alerta!

REFERÊNCIAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE FISIOTERAPIA CARDIORRESPIRATÓRIA E FISIOTERAPIA EM TERAPIA INTENSIVA. Estratégias de mobilização e exercícios terapêuticos precoces para pacientes em ventilação mecânica por insuficiência respiratória aguda secundária à covid-19*, **ASSOBRAFIR Ciência**, v. 11, Supl 1, p. 31-46, 2020.

AZER, S. A. COVID-19: pathophysiology, diagnosis, complications and investigational therapeutics. **New Microbes and New Infections**, v. 37, p.100738, sept. 2020.

BARKER-DAVIES, R. M.; O’SULLIVAN, O.; SENARATNE, K. P. P.; BAKER, P.; CRANLEY, M.; DHARM-DATTA S. The Stanford Hall Consensus Statement for post-COVID-19 Rehabilitation. **British Journal of Sports Medicine**; v. 54, p. 959-69, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bjsports-2020-102596>.

BARROS, F. B. M. Poliomielite, filantropia e fisioterapia: o nascimento da profissão de fisioterapeuta no Rio de Janeiro dos anos 1950. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 13, p. 941-954, 2008.

BATTAGLINI, D. et al. Chest physiotherapy: An important adjuvant in critically ill mechanically ventilated patients with COVID-19. **Respiratory Physiology & Neurobiology**, Amsterdam, v. 282, p. 103529, 2020.

BISPO JUNIOR, J. P. Fisioterapia e saúde coletiva: desafios e novas responsabilidades profissionais. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 15, supl. 1, p. 1627-1636, Jun. 2010.

BISSETT, B.; GOSELINK, R.; VAN HAREN, F. M. P. Respiratory Muscle Rehabilitation in Patients with Prolonged Mechanical Ventilation: A Targeted Approach. **Critical Care**, v. 24, n. 1, p. 103, 2020.

BOLDRINI, P.; BERNETTI, A.; FIORE, P. SIMFER Executive Committee, SIMFER Committee for International Affairs. Impact of COVID-19 outbreak on rehabilitation services and Physical and Rehabilitation Medicine physicians' activities in Italy. An official document of the Italian PRM Society (SIMFER). **European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine**, v. 56, n. 3, p. 316-318, jun. 2020.

CARDA, S.; INVERNIZZI, M.; BAVIKATTE, G. et al. COVID-19 pandemic. What should Physical and Rehabilitation Medicine specialists do? A clinician's perspective. **European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine**, v. 56, n. 4, p. 515-24, 2020.

COFFITO. Conselho Federal de Fisioterapia e Terapia Ocupacional. Definição e Objetivos da Fisioterapia. 2011. Disponível em: https://www.coffito.gov.br/nsite/?page_id=2344. Acesso em 20 Fev. 2021.

Constituição da Organização Mundial da Saúde (OMS/WHO) – 1946. USP. Disponível em: <http://www.direitoshumanos.usp.br/index.php/OMS-Organizaçao-Mundial-da-Saude/constituicao-da-organizacao-mundial-da-saude-omswho>.

CULLEN, D. L.; RODAK, B. Clinical utility of measures of breathlessness. **Respiratory Care**, v. 47, n. 9, p. 986-993, 2002.

DE GROOT, R. J. et al. Middle east respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): announcement of the Coronavirus Study Group. **Journal of Virology**, v. 87, n. 14, p. 7790-7792, 2013.

DENTICE, R. L.; ELKINS, M. R.; DWYER, G. M.; BYE, P. T. P. The use of an alternate side lying positioning strategy during inhalation therapy does not prolong nebulisation time in adults with Cystic Fibrosis: a randomised crossover trial. **BMC Pulmonary Medicine**, v. 18, n. 1, p. 3, 2018.

DIAS, C. S.; CAMELIER, F. W. R.; SANTOS, M. L. M. Atuação dos fisioterapeutas no âmbito da Atenção Primária à Saúde (APS) junto a usuários suspeitos ou diagnosticados com COVID-19*: contribuições da Fisioterapia Respiratória.

DOCHERTY, A. B. et al. Features of 20133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. **British Medical Journal**, London, v. 369, p. m1985, 2020.

DOWMAN, L.; HILL, C. J.; HOLLAND, A. E. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. **Cochrane Database Systematic Reviews**, n. 10, p. CD006322, 2014.

ELAD, D.; WOLF, M.; KECK, T. Air-conditioning in the human nasal cavity. **Respiratory Physiology & Neurobiology**, v. 163, n. 1-3, p. 121-127, 2008.

EMTNER, M.; PORSZASZ, J.; BURNS, M.; SOMFAY, A.; CASABURI, R. Benefits of supplemental oxygen in exercise training in nonhypoxemic chronic obstructive pulmonary disease patients. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 168, p. 1034-42, 2003.

GAVA, M. V. Retrospectiva da formação do fisioterapeuta no Brasil. In: GAVA, M. V., (Org.) **Fisioterapia: História, reflexões e perspectivas**. 1ª ed. São Bernardo: Metodista, p. 27-30, 2004.

GOSELINK, R. Breathing techniques in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Chronic Respiratory Disease**, v. 1, n. 3, p. 163-172, 2004.

GUÉRIN, C.; REIGNIER, J.; RICHARD, J-C, et al. Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. **The New England Journal of Medicine**, v. 368, n. 23, p. 2159-2168, 2013.

GUIMARAES, F. Atuação do fisioterapeuta em unidades de terapia intensiva no contexto da pandemia de COVID-19. **Fisioterapia em movimento**, Curitiba, v. 33, e0033001, 2020.

HAMEED, F.; EUGENE P.; ABHISHEK J.; RAMI, S.; CORINNA, L.; VANDANA, S.; AIMEE, L.; ALFRED, G. Outcomes of a COVID-19 Recovery Program for Patients Hospitalized with SARS-CoV-2 Infection in New York City: A Prospective Cohort Study. **Wiley Online Library (PM&R)**, 1-9, 2021. <https://doi.org/10.1002/pmrj.12578>

HANCOCK, A. S.; STAIRIKER, C. J.; BOESTEANU, A. C.; MONZÓN-CASANOVA, E. et al. Transcriptome Analysis of Infected and Bystander Type 2 Alveolar Epithelial Cells during Influenza A Virus Infection Reveals In Vivo Wnt Pathway Downregulation. **Journal of Virology**, v. 92, n. 21, p. e01325-18, oct. 2018.

HISLOP, H. J. The not-so-impossible dream. *Physical Therapy*, Volume 55, Issue 10, p. 1069-1080, October 1975.

HUI, D. S.; JOYNT, G. M.; WONG, K. T. et al. Impact of severe acute respiratory syndrome (SARS) on pulmonary function, functional capacity and quality of life in a cohort of survivors. **Thorax**, v. 60, n. 5, p. 401-409, 2005.

KANG, S. W.; BACH, J. R. Maximum insufflation capacity: vital capacity and cough flows in neuromuscular disease. **American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation**, v. 79, n. 3, p. 222-227, 2000.

KUIKEN, T.; FOUCHIER, R. A. M.; SCHUTTEN, M. et al. Newly discovered coronavirus as the primary cause of severe acute respiratory syndrome. **The Lancet**, v. 362, n° 9380, p. 263-270, 2003.

LAZZERI, M.; LANZA, A.; BELLINI, R. et al. Respiratory physiotherapy in patients with COVID-19 infection in acute setting: a Position Paper of the Italian Association of Respiratory Physiotherapist (ARIR), **Monaldi Archives for Chest Disease**, Italia, 2020.

LEAVELL, H. R.; CLARK, E. G. **Medicina Preventiva**. São Paulo: McGraw-Hill, 1976.

LIM, P. A.; NG, Y. S.; TAY, B. K. Impact of a viral respiratory epidemic on the practice of medicine and rehabilitation: severe acute respiratory syndrome. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 85, n. 8, p. 1365-1370, 2004.

LIN, L.; LI, T. S. Interpretation of "Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infection by the National Health Commission (Trial Version 5)". **Zhonghua Yi Xue Za Zhi**, v. 100, n. 0, p. E001. 2020.

LIU, P. P.; BLET, A.; SMYTH, D.; LI, H. The science underlying Covid-19: implications for the cardiovascular system. **Circulation**, n. 142, p. 68-78, 2020.

MAYER, A. F.; KARLOH, M.; DOS SANTOS, K. et al. Effects of acute use of pursed-lips breathing during exercise in patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. **Physiotherapy**, v. 104, n. 1, p. 9-17, 2018.

MISRA G., R. A. Contentious issues and evolving concepts in the clinical presentation and management of patients with COVID-19 infection with reference to use of therapeutic and other drugs used in Comorbid diseases (Hypertension, diabetes etc), **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, Índia, v. 14, p. 251-254, ago. 2020

NGAI, S. P. C.; JONES, A. Y. M.; TAM, W. W. S. Tai Chi for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane database of systematic reviews*, n.6, p. CD009953, 2016.

NICHOLLS, D. A.; CHEEK, J. Physiotherapy, and the shadow of prostitution: The Society of Trained Masseuses and the massage scandals of 1894. *Social Science & Medicine*, v. 62, p. 2336-48, 2006.

PAIVA, D. N.; ASSMANN, L. B.; BORDIN, D. F. et al. Inspiratory muscle training with threshold or incentive spirometry: Which is the most effective? *Revista Portuguesa de Pneumologia (English Edition)*, v. 21, n. 2, p. 76-81, 2015.

PAULES, C. I.; MARSTON, H. D.; FAUCI, A. S. Coronavirus infections - more than just the common cold. *JAMA*, v. 233, n° 8, p. 707-708, 2020.

QIAN, Z.; TRAVANTY, E. A.; OKO, L.; EDEEN, K. et al. Innate immune response of human alveolar type II cells infected with severe acute respiratory syndrome-coronavirus. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, v. 48, n. 6, p. 742-8, jun. 2013.

RANZANI O.T.; BASTOS L. S. L.; GELLI J. G. M.; MARCHESI, J. F.; BAIÃO, F.; HAMACHER, S.; BOZZA, F. A. Characterisation of the first 250000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. *The Lancet Respiratory*, Vol 9 April, 2021.

REBELATTO, J. R.; BOTOMÉ, S. P. **Fisioterapia no Brasil: fundamentos para uma ação preventiva e perspectivas profissionais**. 2ed. São Paulo: Manole, 1999.

RODRIGUEZ-MORALES, A. J.; CARDONA-OSPINA, J. A.; GUTIÉRREZ-OCAMPO, E. et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease*, p. 101623, 2020.

SAHRMANN, S. A. **Diagnóstico e Tratamento das síndromes de disfunções motora**. São Paulo: Santos, 2005.

SANCHES, E. L. Estudo preliminar do adestramento de fisioterapeutas no Brasil. *Revista Paulista de Hospitais*, n.4, p.30-7, 1970.

SIMS, A. C.; BARIC, R. S.; YOUNT, B.; BURKETT, S. E.; COLLINS, P. L.; PICKLES, R. J. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection of Human Ciliated Airway Epithelia: Role of Ciliated Cells in Viral Spread in the Conducting Airways of the Lungs. *Journal of Virology*, v. 79, n. 24, p. 15511-24, dec. 2005.

STAM, H. J.; STUCKI, G.; BICKENBACH, J. COVID-19 and Post Intensive Care Syndrome: A Call for Action. *Journal of Rehabilitation Medicine*, Stockholm, v. 52, n. 4, 2020

TANG, X.; DU, R.; WANG, R. et al. Comparison of Hospitalized Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome Caused by COVID-19 and H1N1. *Chest*, p. S0012369220305584, 2020.

WALLS, A. C.; PARK, Y. J.; TORTORICI, M. A.; WALL, A.; MCGUIRE, A. T.; VEESLER, D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*, v. 181, n. 2, p. 281-292.e6, apr. 2020.

WU, Z.; MCGOOGAN, J. M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Journal of the American Medical Association*, v. 323, n. 13, p. 1239-42, apr. 2020.

XU, Z.; SHI, L.; WANG, Y.; ZHANG, J.; HUANG, L. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 8, n. 4, p. 420-422, apr. 2020.

YU, I. T. S.; LI, Y.; WONG, T. W.; TAM, W. et al. Evidence of Airborne Transmission of the Severe Acute Respiratory Syndrome Virus. **New England Journal of Medicine**, v. 350, n. 17, p. 1731-9, 2004.

ZOU, X.; CHEN, K.; ZOU, J.; HAN, P.; HAO, J.; HAN, Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. **Frontiers in Medicine**, v. 14, n. 2, p. 185-192, apr. 2020.

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

Data de aceite: 16/09/2021

Data da submissão: 17/07/2021

Eliana Leite Assis Figueiredo

Instituto Benjamin Constant – IBC
Rio de Janeiro - RJ
<http://lattes.cnpq.br/8027192514427589>

Fábio Brandolin

Instituto Benjamin Constant – IBC
Rio de Janeiro - RJ
<http://lattes.cnpq.br/0621607591116348>

Ingrid Jardim de Azeredo Souza Oliveira

Associação Brasileira de Ensino Universitário
(UNIABEU)
Belford Roxo - RJ
<http://lattes.cnpq.br/3445387733865459>

João Ricardo Melo Figueiredo

Instituto Benjamin Constant – IBC
Rio de Janeiro - RJ
<http://lattes.cnpq.br/3442837167391114>

José Tadeu Madeira de Oliveira

Instituto Benjamin Constant – IBC
Rio de Janeiro - RJ
<http://lattes.cnpq.br/3658367678265905>

Marcia Lins Abade

Instituto Benjamin Constant – IBC
Rio de Janeiro - RJ
<http://lattes.cnpq.br/5463399555267021>

visão, que possuem alguma acuidade visual, longe dos padrões de normalidade, mas que podem auxiliá-las para o desenvolvimento de tarefas cotidianas. Com os fechamentos de serviços especializados, muitas crianças deixaram de ter seu desenvolvimento favorecido por profissionais, que se agrava quando na escolaridade. Com o retorno gradual das escolas, as orientações básicas são a não aproximação, o não tocar. E como uma criança com cegueira ou baixa visão vai conviver no ambiente escolar sem o toque, sendo este fundamental, desde a chegada da criança na escola até sua movimentação e rastreamento de “pistas táteis”, exploradas pelas mãos nos diferentes ambientes, desencadeando maior risco de contrair a COVID-19, devido aos obstáculos à implementação de medidas básicas de higiene, dificuldade em manter o distanciamento social, necessidade de tocar nos objetos para obter informações sobre o ambiente, dificuldade no acesso às informações de saúde pública, problemas de saúde preexistentes subjacentes à deficiência e obstáculos no acesso aos cuidados de saúde. A experiência tem mostrado que o importante é o favorecimento das tecnologias e o domínio delas por parte do usuário, ficando na vantagem, aquele que já tinha boa interação com os recursos tecnológicos e que não precisou aprender com a necessidade. Houve grandes prejuízos, os quais vão precisar ser minorados quando do retorno presencial.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19; deficiência visual; tecnologias assistivas.

RESUMO: Podemos entender que existem dois grupos distintos dentro da perspectiva da pessoa com deficiência visual: as pessoas cegas, com nenhum estímulo visual e as pessoas com baixa

THE PERSON WITH VISUAL IMPAIRMENT IN THE CONTEXT OF THE COVID-19 PANDEMIC

ABSTRACT: We can understand that there are two distinct groups within the perspective of the visually impaired person: blind people, with no visual stimulus and people with low vision, who have some visual acuity, far from normal standards, but who can help them to the development of everyday tasks. With the closing of specialized services, many children no longer have their development favored by professionals, which worsens when they are in school. With the gradual return of schools, the basic guidelines are not to approach, not to touch. And how a child with blindness or low vision will live in the school environment without touch, which is fundamental, from the child's arrival at school to their movement and tracking of "tactile clues", explored by the hands in different environments, triggering greater risk of contracting COVID-19, due to obstacles to the implementation of basic hygiene measures, difficulty in maintaining social distance, need to touch objects to obtain information about the environment, difficulty in accessing public health information, preexisting health problems underlying disability and barriers to accessing health care. Experience has shown that what is important is the favoring of technologies and their mastery by the user, with the advantage being those who already had good interaction with technological resources and who did not need to learn from the need. There were big losses, which will need to be reduced when the face-to-face return.

KEYWORDS: COVID-19; visual impairment; assistive technologies.

1 | INTRODUÇÃO

Este texto tem o propósito de demonstrar as dificuldades encontradas pela pessoa com deficiência visual frente à Pandemia do COVID-19. Em uma população que se utiliza da proximidade e mesmo do contato como forma de interação social, aprendizado, desenvolvimento e práticas laborais, o isolamento social imposto pela crise mundial de saúde pública em que estamos inseridos pode significar a necessidade de reconstruções de paradigmas e práticas até então cristalizadas em nossa sociedade.

Reis (2020) refletindo sobre "Ensaio sobre a cegueira: José Saramago, o arauto de um mundo em pandemia", referiu que em tempos de pandemia, estar vivo é um luxo. Permanecer vivo é um desafio. Na falta de um antídoto, restam-nos a cultura, a arte e uma tentativa de civilidade baseada em modelos apreendidos às esferas culturais, educacionais e artísticas sobre as quais, eventualmente, a desinformação, interesses políticos e preceitos dogmáticos e morais assinalam esgarçamentos éticos e comportamentais e podem vitimar e expor a risco uma parcela significativa da população.

De fato, uma pergunta logo nos assola a mente: como tratar de isolamento social e o não contato com um grupo social que se utiliza da visão com grande restrição ou, até mesmo não se utiliza deste sentido, para o desenvolvimento de suas tarefas do dia a dia?

Antes de tentarmos responder tal inquietação é necessário entendermos quem

é o sujeito com deficiência visual. Em breves palavras podemos entender que a pessoa com deficiência visual é aquela que não enxerga ou não-enxerga “bem” mesmo depois de tratamento e/ou refração padrão, tendo dificuldades ou limitações para o acesso efetivo a diversas atividades cotidianas, como orientação e mobilidade independente, interação com o meio ambiente, desenvolvimento de habilidades manuais finas e acesso à palavra escrita, entre outras.

Dentro desta perspectiva podemos entender que existem dois grupos distintos dentro na perspectiva da pessoa com deficiência visual: as pessoas cegas, que não percebem nenhum estímulo visual e as pessoas com baixa visão, que possuem alguma acuidade visual, longe dos padrões de normalidade, mas que podem auxiliá-las para o desenvolvimento de tarefas cotidianas, educacionais e até laborais.

Classes De Acuidades Visual Classificação Icd9-Cm (WHO/ICO)	Acuidade Visual Snellen	Acuidade Visual Decimal	Auxílios
Visão normal	20/12 a 20/25	1,5 a 0,8	Bifocais comuns
Próxima do normal	20/30 a 20/60	0,6 a 0,3	Bifocais mais fortes Lupas de baixo poder
Baixa visão moderada	20/80 a 20/150	0,25 a 0,12	Lentes esferoprismáticas Lupas mais fortes
Baixa visão severa	20/200 a 20/400	0,10 a 0,05	Lentes esféricas Lupas de mesa alto poder
Baixa visão profunda	20/500 a 20/1000	0,04 a 0,02	Lupa montada telescópio Magnificação vídeo Bengala/Treinamento OM*
Próximo à cegueira	20/1200 a 20/2500	0,015 a 0,008	Magnificação vídeo Livros falados e braile Aparelhos saída de voz Bengala/Treinamento OM*
Cegueira total	Sem projeção de luz (SPL)	Sem projeção de luz (SPL) Sem projeção de luz	Aparelhos saída de voz Bengala/Treinamento OM*

Quadro 1. Classificação de acuidade visual

Fonte: LEAL (s/d) - *OM – Orientação e Mobilidade

O quadro acima demonstra o universo das pessoas com deficiência visual e apresenta ainda os diferentes auxílios ou tecnologias assistivas, utilizadas por cada grupo de sujeitos. O tema dos recursos de tecnologia assistiva ainda é novo no Brasil, introduzido em 2006.

De acordo com Soares (2018) a Tecnologia Assistiva (TA) pode ser definida de maneira genérica como o uso de recursos e/ou serviços que garantam a autonomia e a independência da Pessoa com Deficiência (PcD). A formulação e a sistematização desse

conceito vêm sendo construída ao longo do tempo, devido à complexidade que abrange a deficiência e seus desdobramentos (como modelo adotado definição clínica, necessidades educacionais específicas, barreiras, participação social, dentre outros), envolvendo profissionais de diferentes áreas de atuação como Saúde, Educação e Tecnologias.

Assim, podemos inferir a importância destas tecnologias, principalmente em tempos de isolamento social. Seriam elas capazes de minimizar os efeitos e as dificuldades trazidas pelos tempos de COVID-19? Para tentarmos responder a esta e outras perguntas vamos dialogar brevemente sobre o desenvolvimento da pessoa com deficiência visual, desde o bebê, passando pela escolarização e chegando até o mundo do trabalho, apontando as dificuldades encontradas neste percurso, baseados na realidade que hoje vivemos no Instituto Benjamin Constant, Centro de Referência Nacional na Área da Deficiência Visual no Rio de Janeiro. O Instituto Benjamin Constant atende à pessoa com deficiência visual, em todas as fases de suas vidas e vem trabalhando para minimizar os efeitos da pandemia, desde o momento em que interrompeu o atendimento aos seus alunos de forma presencial em março de 2020.

2 | DO NASCIMENTO À ESCOLARIZAÇÃO

O nascimento de uma criança é sempre, ou deveria ser, muito bem esperado pelos pais e familiares. Ao ser deparada com a realidade de um filho com deficiência visual a família precisa reorganizar-se para viver com esta nova situação, desde sua configuração física, laboral até mesmo passando por uma reorganização psicológica, que, em muitos casos, vai ser longa e dolorosa dependendo de cada núcleo familiar.

SANTOS (2018) salientou que este é um momento de muita dificuldade para os pais e para a família, com sentimentos diversos, inclusive de desamparo. O atendimento especializado em instituições voltadas para este público é fundamental desde os primeiros momentos em que a deficiência é percebida. Além do acolhimento aos anseios da família, é importante lembrar que o bebê com deficiência visual precisará ser estimulado para aprender a usufruir com suas potencialidades corporais e com o meio ambiente. Sem a visão, ele não é capaz de ser atraído por objetos e nem de imitar movimentos. Neste sentido, profissionais especializados terão o importante papel de favorecer seu desenvolvimento. Bruno (1999) referiu que o bebê nasce filogeneticamente programado, com estruturas reflexas que a partir da integração com o meio do exercício e da função, vão gradativamente se transformando em ação.

Com os fechamentos de muitos serviços que prestam esse tipo de assistência, temos hoje diversas famílias sem atendimento e crianças que continuam em crescimento, sem terem seu desenvolvimento favorecido por profissionais especializados. Esta situação se agrava quando entramos efetivamente na escolaridade.

Observa-se hoje que com o retorno gradual das escolas, as orientações básicas são a não aproximação, o não tocar. Como uma criança com cegueira ou mesmo baixa visão vai conviver no ambiente escolar sem o toque? O toque é fundamental, desde que a criança chega na escola, sua movimentação e rastreamento de “pistas táteis” em diferentes ambientes não ocorre apenas com a bengala longa, o que nem é utilizado por crianças pequenas, mas pelo toque das mãos nas paredes, nas portas, nos diferentes ambientes. O olhar, para uma criança cega é o colocar a mão em prontidão para tocar e explorar (LANDAU; GLEITMAN, 1985). Como então uma criança cega vai olhar, aprender com segurança dentro do espaço escolar?

Monteiro (2009) fez considerações importantes sobre a aprendizagem da pessoa com deficiência visual, o qual a relação entre a pessoa sem deficiência visual e a aquisição de conhecimento através do sentido da visão (que se dá na experiência em que passamos a entender e processar o que estamos vendo), percebendo os contornos, discriminamos formas, adquirimos a noção de profundidade e vemos o mundo em perspectiva entre outras habilidades. Neste ato de interação, tanto da visão com o ambiente, como dela com todos os nossos outros sentidos, memorizamos percursos, rostos, cores, imagens com as quais criamos o nosso mundo.

A mesma autora evidenciou que a experiência é de extrema importância para a aquisição do conhecimento, o que se não ocorrer, representará a passagem verbal de informações vivenciadas ou experienciadas por uma outra pessoa. Neste contexto, a situação torna-se mais preocupante, pois sem o sentido da visão ou a mesma com grande comprometimento, a experiência precisará contar com outros sentidos, principalmente as relações advindas do contato corporal. O que corroboramos em nossa prática com alunos com deficiência visual é que o corpo passa a ser o grande instrumento de aquisição de conhecimentos para a pessoa com deficiência visual.

Vygotsky (1997) afirmou que a demonstração concreta do destino dos processos compensatórios e dos processos de desenvolvimento em seu conjunto não depende somente do caráter e da gravidade da deficiência, mas também da realidade social da deficiência. O meio é quem direciona o desenvolvimento dos processos compensatórios para a criança com deficiência visual, seja de modo positivo, como também de modo negativo. Portanto, o contato e a interação com os demais colegas e com o professor são fundamentais para o processo de desenvolvimento do ensino e da aprendizagem.

Uma das saídas encontradas para que estes alunos não ficassem durante o período escolar sem escolarização, foi o atendimento e ensino remoto, assim como aconteceu com os alunos sem deficiência. Muitas foram, as dificuldades encontradas como a falta de acesso à internet, equipamentos que dessem conta de atividades remotas, recursos de acessibilidade nos equipamentos e a falta da experiência. As aulas passaram a ser grande momentos de interação oral ou visual, para quem tem algum resíduo visual. Ressalta-se

que Rosenblum *et al.*, (2020) realizaram estudo nos Estados Unidos da América (EUA) no momento COVID-19 e encontraram uma situação semelhante. As experiências e vivências, antes constantes em sala de aula, passaram a ser substituídas por atividades orais e por outras impressas de forma adaptada e disponibilizadas para os alunos, como uma tentativa de suprir a falta da constante interação e troca de experiências em ambiente presencial. A disponibilização de impressos em Braille e em formato para baixa visão, em tipo ampliado, foi uma saída para que os alunos tivessem em casa, um pouco da escola, a qual não puderam frequentar.

Todos concordam que ficaram grandes prejuízos, os quais vão precisar ser minorados quando do retorno presencial. O profissional que se dedica ao desenvolvimento e autonomia das pessoas com deficiência da visão sabe que a deficiência visual por si, não impede o desenvolvimento da pessoa, por outro lado, também não o facilita e são necessárias diversas estratégias para que este sujeito possa conquistar seu lugar em sua família, na escola e na sociedade.

3 | NO MUNDO DO TRABALHO

A inclusão social da pessoa com deficiência só vai realmente ocorrer quando ela for capaz de gerar sua própria renda. Este é um momento de conquista, de emancipação plena, dentro das potencialidades de cada pessoa com deficiência. Essas afirmativas são como àquelas referenciadas por Lira e Schindwein (2008) quando estudaram alunos de graduação com deficiências visuais, coletando depoimentos para compreender como as relações auxiliaram a vencer o estigma da exclusão. Durante as suas trajetórias de escolarização ocorreram muitas dificuldades, que foram sendo superadas na medida em que esses sujeitos passaram de uma situação de dependência para uma situação de controle maior sobre suas próprias vidas, com papéis sociais mais definidos e valorizados em suas comunidades.

Em tempos de pandemia, esta realidade que já era desbravada diariamente, tornou-se mais distante. A falta de emprego, as dificuldades da economia e o fechamento de diversas frentes de trabalho impactaram as vagas para trabalhadores com e sem deficiência. A presença de uma pessoa com deficiência visual em uma empresa ou posto de trabalho, iria requerer do empregador grande atenção, para que ela não ficasse em uma situação vulnerável.

Como visto anteriormente, o corpo é o grande responsável pela aquisição de conhecimento, e esta relação do corpo com o ambiente permite a interação da pessoa com deficiência visual com seu local de trabalho e com o ambiente lá construído. Nos tempos sombrios em que estamos inseridos, isto pode ser um complicador.

Por outro lado, com o uso de tecnologia assistiva esta pessoa pode, em igualdade

de condições, exercer sua função laboral de casa, na frente do computador, como milhões de brasileiros estão fazendo. Neste caso, ousaríamos dizer até que se torna um facilitador, pois pelo universo virtual, o empregado com deficiência pode se comunicar com o mundo, sem precisar se aventurar em locais sem acessibilidade.

A experiência tem nos mostrado que o importante é o favorecimento da tecnologia necessária e o domínio dela por parte do usuário. Neste ponto, ficou com vantagem aquele que já tinha boa interação com os recursos tecnológicos e que não precisou aprender com a necessidade.

Com estas questões resolvidas ousaríamos dizer que algumas questões que presencialmente colocariam a pessoa com deficiência visual em desvantagem, remotamente, o colocam em igualdade de condições. Permitindo sua inclusão laboral, não sendo visto primeiro como um empregado com deficiência, mas como um trabalhador, sendo a deficiência apenas um de seus atributos.

Neste sentido, ressaltamos a importância de centros de formação e capacitação que ofereçam oportunidades para as pessoas com deficiência visual aprenderem e se apropriarem do conjunto de tecnologias e recursos disponíveis para facilitar a sua inserção no mercado de trabalho.

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Organização Panamericana da Saúde refere que pessoas com deficiência podem ter um maior risco de contrair a COVID-19, pelas seguintes razões (OPAS, 2020): 1. Obstáculos à implementação de medidas básicas de higiene, tais como a lavagem das mãos (por exemplo, as pias, lavatórios ou bombas d'água, podem ser fisicamente inacessíveis ou a pessoa pode ter uma dificuldade física em esfregar as mãos adequadamente); 2. Dificuldade em manter o distanciamento social; 3. Necessidade de tocar nos objetos para obter informações sobre o ambiente ou como apoio físico; 4. Dificuldade no acesso às informações de saúde pública; 5. Problemas de saúde preexistentes subjacentes à deficiência; 6. Obstáculos no acesso aos cuidados de saúde.

Nesse sentido, o desdobramento dessas condições são maiores e concorrem para ocasionar riscos de desenvolvimento de doenças, além da COVID-19. O impacto das notícias de óbitos diariamente traz uma sensação de insegurança em qualquer indivíduo sensibilizado e conscientizado do problema, principalmente para a pessoa com deficiência visual.

As pessoas com deficiência visual desenvolvem riscos maiores para a depressão e consequente diminuição da mobilidade (CREWS *et al.*, 2014; EVANS *et al.*, 2007). Fato que influencia a fisiologia normal e na ausência pode ocasionar prejuízos a saúde orgânica. Também é preciso considerar as condições sociais e financeiras das pessoas como um

possível agravo à saúde. Esses fatores vão influenciar a qualidade de vida e bem-estar, podendo até no extremo, determinar a morte quando ausentes. Vislumbramos por uma política governamental de assistência emergencial em apoio a situação crítica.

Allen e Smith (2020) referiram que a pessoa com deficiência visual pode estar em maior risco numa situação de pandemia devido às dificuldades de acesso ao atendimento de saúde e do contato necessário com outras pessoas. Isso inclui a confiança em outros para ajudar nas tarefas e necessidades diárias, como a própria alimentação. Diante o aconselhamento de contingência, caracterizado pelo isolamento e a inexistência de outra pessoa na mesma moradia, pode ser criada uma situação de fragilidade tanto mental quanto física, sem contar do aspecto social.

O estado de ansiedade vai estar presente trazendo a sensação do nervosismo, do medo, da apreensão e da preocupação. Essas situações ficam mais expostas quando a pessoa com deficiência visual é idoso com problemas de relacionamento com cônjuges e filhos (NAZROO; ZIMDARS, 2010). Destacamos ainda a importância dos netos e vizinhos nesse processo. Os mesmos autores evidenciaram que Desrosiers *et al.*, (2009) mostraram que em comparação com os idosos que possuíam visão normal, os que apresentavam deficiência visual experimentaram mais restrições sociais rotineiramente. Fato que no contexto pandêmico pode influenciar a redução da capacidade cognitiva dessas pessoas.

Senjam (2020) sugeriu que os governos em todas as esferas deveriam assumir conjuntamente com outras organizações ou não, a liderança para iniciar essa abordagem inclusiva para as pessoas com deficiência junto com a melhoria do acesso à saúde durante o curso da pandemia.

O Instituto Benjamin Constant vem fazendo a sua parte no sentido do acolhimento e da atenção remota sempre que possível, com amparo psicológico para reduzir os efeitos deletérios da pandemia. Aconselhamos aos parentes, amigos e vizinhos dar apoio as pessoas com deficiência visual.

REFERÊNCIAS

ALLEN, P. M.; SMITH, L. SARS-CoV-2 self-isolation: recommendations for people with a vision impairment. **The Royal College of Ophthalmologists**, v. 34, p. 1183–1184, 2020. DOI: 10.1038 / s41433-020-0917-x

BRUNO, M. M. G. **O Significado da Deficiência Visual na Vida Cotidiana: análise das representações dos pais-alunos-professores**. 1999. 158f. Dissertação (Mestrado em Educação). Campo Grande MS, Faculdade Católica Dom Bosco, 1999.

CREWS, J. E. *et al.* Health related quality of life among people aged 65 years with self-reported visual impairment: findings from the 2006-2010 behavioral risk factor surveillance system. **Ophthalmic Epidemiology**, n. 21, p. 287–96, 2014. DOI: 10.3109 / 09286586.2014.926556

DESROSIERS, J. *et al.* Participation in daily activities and social roles of older adults with visual impairment. **Disability and Rehabilitation**, n. 31, p. 1227–34, 2009. DOI: 10.1080 /

EVANS, J. R.; FLETCHER, A. E.; WORMALD, R. P. Depression and anxiety in visually impaired older people. **Ophthalmology**, n. 114, p. 283–8, 2007. DOI: 10.1016 / j.ophtha.2006.10.006

LANDAU, B.; GLEITMAN, L. R. **Language and experience: evidence from the blind child**. Harvard University Press, 1985.

LEAL, D. N. B. **Sociedade Brasileira de Visão Subnormal**. São Paulo. Disponível em: <https://www.cbo.com.br/subnorma/conceito.htm>. Acesso em 26 mar. 2021.

LIRA, M. C. F. de; SCHLINDWEIN, L. M. A pessoa cega e a inclusão: um olhar a partir da psicologia histórico-cultural. Cafajeste. **CEDES**, Campinas, v. 28, n. 75, pág. 171-190, agosto de 2008. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-32622008000200003&lng=en&nrn=i so. Acesso em 04 de abr. de 2021.

MONTEIRO, L. M. F. da S. **O Corpo como Agente de Cognição de Crianças Cegas: Uma Questão de Experiência**. Rio de Janeiro: UFRJ, Faculdade de Psicologia, 2009. 210 fl. Tese de Doutorado.

NAZROO, J.; ZIMDARS, A. **Social inclusion, social circumstances, and the quality of life of visually impaired older people**. Occasional paper number 27. London: Thomas Pocklington Trust; 2010.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE - OPAS. **Considerações sobre pessoas com deficiência durante o surto de COVID-19**. Brasília: OPAS, 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/documents/disability-considerations-during-covid-19-outbreak>. Acesso em 26 de mar. 2021.

REIS, E. S. Ensaio sobre a cegueira: José Saramago, o arauto de um mundo em pandemia. **Convergência Lusíada**, Rio de Janeiro, v. 31, n. 44, p. 395-412, jun-dez 2020.

ROSENBLUM, L. P. *et al.* Flatten Inaccessibility: Impact of COVID-19 on Adults Who Are Blind or Have Low Vision in the United States. **American Foundation for the Blind**. (2020). Disponível em: https://static.afb.org/legacy/media/AFB_Flatten_Inaccessibility_Report_Accessible_FINAL.pdf

SANTOS, A. M. A. da S. **A Construção da Intersubjetividade no Desenvolvimento da Criança Cega Congênita: possibilidades, impasses e alternativas ao primado da visão**. 2018. 98f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, 2018.

SENJAM, S. S. Impact of COVID-19 pandemic on people living with visual disability. **Indian Journal of Ophthalmology**, v. 68, p. 1367-70, 2020. DOI: 10.4103 / ijo.IJO_1513_20

SOARES, T. P. S. **Representações Sociais de Tecnologia Assistiva de Professores e Responsáveis por Alunos com Deficiência Visual**. 2018. 158f. Dissertação (Mestrado em Educação) – Universidade Estácio de Sá, Rio de Janeiro, 2018.

VYGOTSKI, L. S. **Obras escogidas: fundamentos de defectologia**. Tomo V. Madrid: Visor, 1997.

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

Data de aceite: 16/09/2021

Data de submissão: 30/07/2021

Leandro de Oliveira Santos

Laboratório de Física-Biológica - Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho – UFRJ / Laboratório de Bioinformática e Biologia Computacional - Instituto Nacional do Câncer (INCA)
Rio de Janeiro – RJ
<http://lattes.cnpq.br/5119748444791109>

RESUMO: Vivemos atualmente uma das maiores pandemias já registrada na história da humanidade. Tendo o vírus SARS-CoV-2 como agente etiológico, a doença denominada de COVID-19 já resultou em mais de 196 milhões de casos e aproximadamente 4,19 milhões de mortes ao redor do mundo. Além das medidas de contenção do espalhamento do vírus, tais como, o uso de máscaras, esterilização com álcool gel e distanciamento social, nossa esperança reside no rápido desenvolvimento de vacinas e nas campanhas de imunização. Apesar das vacinas já estarem disponíveis no mercado, muitos países estão atrasados em suas campanhas de vacinação ou mesmo uma boa parcela da população não vem aderindo às campanhas como esperado. Essa manutenção das altas taxas de transmissão viral vem favorecendo o surgimento de mutações no genoma viral e, conseqüentemente, a seleção de novas variantes. As variantes que surgem parecem adquirir um maior potencial de transmissão, um

alto grau de virulência e a capacidade de escapar do sistema imunológico do hospedeiro. Por isso, neste capítulo iremos discutir sobre os estudos que vêm caracterizando de forma genômica, molecular e biológica as vantagens adquiridas por estas variantes e principalmente se as vacinas disponíveis atualmente darão conta de proteger a população mundial contra este novo arsenal de promoção de novas ondas pandêmicas.

PALAVRAS-CHAVE: SARS-CoV-2; COVID-19; Variantes; Vacinas; Imunização

ADVANCEMENT OF IMMUNIZATION AGAINST SARS-COV-2 AND THE IMPACT ON THE CONTROL OF DISSEMINATION OF NEW VARIANTS

ABSTRACT: We are currently experiencing one of the biggest pandemics ever recorded in human history. With the SARS-CoV-2 virus as the etiological agent, the disease called COVID-19 has already resulted in more than 196 million cases and approximately 4.19 million deaths around the world. In addition to measures to contain the spread of the virus, such as the use of masks, sterilization with alcohol gel and social distancing, our hope lies in the rapid development of vaccines and immunization campaigns. Although vaccines are already available on the market, many countries are late in their vaccination campaigns or even a good portion of the population is not adhering to the campaigns as expected. This maintenance of high viral transmission rates has been favoring the emergence of mutations in the viral genome and, consequently, the selection of

new variants. The variants that emerge seem to acquire greater transmission potential, a high degree of virulence and the ability to escape the host's immune system. Therefore, in this chapter, we will discuss the studies that have been characterizing in a genomic, molecular and biological way the advantages acquired by these variants and especially if the vaccines currently available will be able to protect the world population against this new arsenal that promotes new pandemic waves.

KEYWORDS: SARS-COV-2; COVID-19; Variants; Vaccines; Immunization

1 | INTRODUÇÃO

A doença COVID-19 é causada pelo agente etiológico SARS-CoV-2, o coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2. Este vírus é considerado altamente contagioso e vem se espalhando pela população mundial. O primeiro caso de infecção por este vírus aconteceu em Wuhan, China, em Dezembro de 2019. Em outubro de 2020 haviam sido identificadas 35 milhões de pessoas infectadas e 1,04 milhões de mortes no mundo todo. Atualmente, são mais de 185 milhões de casos e 4 milhões de mortes, sem que haja um verdadeira previsão de término para esta pandemia (URSO, 2020).

Os coronavírus (CoV) são vírus envelopados e material genético constituído por um fita simples de RNA. Já foram identificadas, em humanos, diversas cepas da família *Coronaviridae* associadas a infecções do trato respiratório, com casos fatais em imunocomprometidos (WANG et al., 2020).

Três membros desta família viral chamam atenção para a saúde humana mundial: o SARS-CoV, causador da síndrome respiratória aguda grave (SARS); o MERS-CoV, da síndrome respiratória do oriente médio (MERS); e o SARS-CoV-2, o causador da atual pandemia (WANG et al., 2020).

A teoria mais aceita para a origem deste vírus consiste no morcego como o hospedeiro e reservatório natural que, através de espécies intermediárias, foi transmitido para o Homem. As evidências sugerem que SARS-CoV-2 é resultado de infecção mediada por hospedeiro intermediário e não como resultado de manipulação laboratorial (ANDERSEN et al., 2020).

O genoma de SARS-CoV-2 compartilha alta identidade genômica com outros CoV (79% com SARS-CoV, 50% com MERS-CoV; e 88% com CoVs derivados de morcegos). Seu conteúdo gênico está organizado em seis quadros de leitura aberta (ORFs, do inglês: *Open Reading Frames*) funcionais: replicase (ORF1a/ORF1b), spike (S), membrana (M), envelope (E) e nucleocapsídeo (N). A ORF1a é a maior das ORFs, ocupando quase 2/3 do genoma. Ela codifica para uma poliproteína (pp1ab) que sofre autoproteólise, gerando 16 proteínas não estruturais (WANG et al., 2020).

A proteína S é uma das mais importantes do SARS-CoV-2. Codificada pelo gene S

e composta pelas subunidades S1 e S2, essa proteína interage com a célula hospedeira através do receptor ACE2 (enzima conversora da angiotensina 2). O receptor ACE2 é expresso na superfície de diversos tipos celulares, dentre elas, da cavidade nasal, pulmões, rins, intestino, cérebro, coração e veias (WANG et al., 2020).

Para estimar a probabilidade de transmissão de um vírus são utilizados basicamente dois modelos matemáticos, o número básico de reprodução (R_0) e o número efetivo de reprodução (R). R diz respeito a quantidade de pessoas que um indivíduo infectado, em média, pode vir a infectar, sem quaisquer medidas de controle da transmissão. Já o R_0 segue o mesmo raciocínio, porém considerando medidas de contenção da transmissão do vírus e/ou uma parcela da população vacinada (FLAXMAN et al., 2020).

Estima-se que a taxa de transmissão de SARS-CoV-2 no começo da pandemia era entre 2,2 a 2,6, considerada alta comparada com SARS-CoV (R_0 : <1) e MERS-CoV (R_0 : 1,4-2,5). Com o avanço da pandemia foi estimado que seu R_0 chegou a 2,4-3,3 em certas partes do mundo. Muitos fatores influenciam o valor de R durante uma pandemia. Além dos já mencionados devemos considerar o tempo de resposta, o desenvolvimento de vacinas e a taxa de mutação viral.(PANG et al., 2020).

Durante o espalhamento de SARS-CoV-2, além do reconhecimento do vírus por receptores das células hospedeiras, ele precisa entrar na célula, liberar e replicar seu material genético dentro da célula e utilizar a maquinaria de tradução da célula para formação de novas partículas virais. No processo replicativo do vírus, os genomas das novas partículas podem conter erros. Seu acúmulo pode gerar alterações na biologia viral. Estas novas partículas são chamadas de variantes. A depender da alteração genômica nestas variantes suas taxas de transmissão podem ser alteradas e, conseqüentemente, aumentarem dentro de uma população (BURKI, 2021).

Por exemplo, em maio de 2020 a Inglaterra apresentou um valor de R entre 0,7 e 0,9. Com novas variantes em circulação, essa taxa chegou a 1,2-1,6 e voltou a cair para 0,6-0,8 com o início da vacinação. Neste momento uma nova variante mais transmissível aumentou a taxa para 1,2-1,5. No Brasil, em março de 2020, essa taxa teve pico de 1,3-1,5. Uma nova variante em território brasileiro manteve R em picos de 1,2-1,4. Com o início lento e tardio da vacinação, somente em maio deste ano é que começamos a sentir uma queda na transmissão, chegando a 0,6-0,8 (FLAXMAN et al., 2020).

Veremos ao longo deste capítulo como a vacinação ou o atraso para seu início pode, respectivamente, melhorar ou agravar a situação de uma pandemia em um país e no mundo.

2 | FATORES DE GERAÇÃO DE NOVAS VARIANTES VIRAIS

Mutação é classificada como uma mudança natural definitiva que ocorre no genoma de todos os organismos, inclusive nos vírus. A seleção natural, por sua vez, decide o destino das novas mutações. Mutações prejudiciais ao vírus serão eliminadas. Mutações benéficas são mantidas, podendo facilitar, por exemplo, sua replicação, aumentar a transmissibilidade ou otimizar seu escape do imune hospedeiro. Com o aumento de sua frequência, este novo genoma viral passa a ser identificado como uma nova variante (WANG et al., 2020).

Os vírus de RNA são conhecidos por possuírem altas taxas de mutação, em parte, devido à natureza de sua RNA polimerase dependente de RNA ao cometer erros durante o ciclo de replicação. Porém, os CoVs possuem uma maior capacidade em corrigir seu material genético, gerando menos mutações, principalmente devido a sua composição enzimática (FERRON et al., 2018).

Devido a esse sistema de revisão, a taxa de evolução do SARS-CoV-2 é baixa (aproximadamente 1×10^{-3} substituições/sítio/ano). Isso representa uma fixação de uma a duas mudanças de nucleotídeos, por geração viral, nos 30 mil pares de bases de seu genoma. Ou seja, SARS-CoV-2 vem adquirindo novas mutações a uma taxa de 2 mudanças por mês (NIE et al., 2020).

3 | CLASSIFICAÇÃO DAS VARIANTES DE SARS-COV-2

Diversas variantes de SARS-CoV-2 já foram documentadas globalmente durante a pandemia de COVID-19. Nos Estados Unidos, para melhorar a rápida identificação, caracterização e notificação destas variantes foi criado o Departamento de Serviços de Saúde e Humano (HHS) contendo o Grupo de Interagências para o SARS-CoV-2 (SIG) (BURKI, 2021).

Seu objetivo principal é detectar rapidamente mudanças e acessar previamente possíveis efeitos. Grupos de pesquisa estão sequenciando genomas virais e compartilhando, como a Iniciativa Global no Compartilhamento de Todos os Dados de Influenza (GISAID). Essa iniciativa ajuda os cientistas a rastreamos as vias evolutivas do vírus (BURKI, 2021).

Estas variantes são classificadas em “de preocupação”, “de interesse” ou “de alta consequência”. Variantes de preocupação são definidas assim quando existem evidências do aumento na transmissão, na gravidade da doença (aumento no número de hospitalizações ou taxa de mortalidade), na redução da neutralização dos anticorpos gerados durante uma prévia infecção ou vacinação, redução na eficácia de um tratamento ou da vacinação e/ou erros nos protocolos de detecção do vírus (FOR DISEASE CONTROL; PREVENTION; OTHERS, 2021).

As variantes de interesse são formas virais que apresentam mudanças fenotípicas,

isto é, na virulência, antigenicidade e epidemiologia, assim como, mudanças que possam gerar efeitos negativos nos protocolos de diagnóstico disponíveis, vacinas, terapias ou medidas de saúde pública e social, quando se comparadas com o isolado de referência (KONINGS et al., 2021).

Já as variantes de alta consequência são aquelas cujas mutações causam significativa redução na eficácia de medidas preventivas ou contramedidas médicas, tais como, vacinas, drogas antivirais e anticorpos, em comparação com variantes previamente circulantes na população. Esta variante também causa um curso mais severo da doença e um importante aumento do número necessário de hospitalizações. Até o momento, nenhuma das variantes descritas para SARS-CoV-2 preenche estes critérios (FOR DISEASE CONTROL; PREVENTION; OTHERS, 2021).

4 | AS VARIANTES DE SARS-COV-2

Em janeiro de 2020, todos os isolados de SARS-CoV-2 possuíam em sua proteína S um ácido aspártico na posição do aminoácido 614 (D614), gradualmente substituído pela glicina (G614). Em junho de 2020 sua frequência passou para mais de 75%. Estudos utilizando células humanas respiratórias descobriram que a variante D614G possui maior infectividade e transmissibilidade que a cepa viral original. Porém, sua severidade parece não ter sido afetada (OZONO et al., 2021).

Estudos sugerem que a substituição D614G pode aumentar a adaptabilidade do vírus ao hospedeiro humano. Esse benefício acontece porque a mutação altera a conformação da proteína S favorecendo sua ligação com o receptor ACE2 da célula hospedeiro e aumentando a probabilidade de infecção (ZHANG et al., 2020).

A linhagem B.1.1.7 é considerada uma variante de preocupação. Também denominada de 202,012/01, 20B/501Y.V1, UK COVID-19 ou mesmo Alfa (α), foi identificada em meados de dezembro de 2020 no Reino Unido. Sua transmissão é 56% mais rápida que outras linhagens.. Três meses depois, 95% dos novos casos de infecção por SARS-CoV-2 foram causados pela B.1.1.7 na Inglaterra e identificada em pelo menos 114 países (O'TOOLE et al., 2021).

Estudos retrospectivos estimaram um aumento de 35 a 60% no risco de morte associado a essa variante por causar também um quadro clínico mais severo, além de uma maior na admissão de casos em unidades de tratamento intensivo (DAVIES et al., 2021).

Essa variante é caracterizada por conter 23 mutações (4 deleções, 6 mutações sinônimas e 13 mutações não sinônimas), totalizando 17 mudanças de aminoácidos. Na proteína S podemos citar duas deleções, uma na posição H69_V70del e outra Y114_Y145del, mutações P681H, N501Y e E484K, A570D, T716I, S982A, D1118H e na ORF8 (FRAMPTON et al., 2021).

A mutação N501Y é a maior preocupação desta variante Alfa. Isso por acontecer no Domínio de Ligação ao Receptor (RBD, do inglês *Receptor Binding Modif of Receptor Binding Domain*) da proteína S. Esta mutação confere uma maior afinidade da proteína S com ACE2, aumentando sua transmissibilidade e também sua virulência (LEUNG et al., 2021).

P681H acontece no sítio de clivagem furin (FCS, do inglês, *furin cleavage site*), entre S1 e S2. Sua função ainda não é muito bem compreendida, porém essa região promove a entrada do vírus em células do epitélio respiratório. H69_V70del refere-se a uma deleção de 6 pares de bases na proteína S, causando uma modificação conformacional associada ao mecanismo de escape imunológico e perda na capacidade de detecção do vírus em métodos de diagnóstico (RAHIMI; TALEBI BEZMIN ABADI, 2021).

A mutação E484K foi identificada inicialmente na Inglaterra e depois nas variantes do Brasil e da África do Sul. Possui papel central na evasão imune e na afinidade de ligação do vírus ao receptor hospedeiro. Já a mutação na ORF8 é uma modificação em seu códon de parada (Q27stop), sendo responsável por truncar a proteína e torná-la inativa. Essa modificação gera o acúmulo de futuras mutações em outras regiões do genoma (PEREIRA, 2020).

É importante mencionar que a variante B.1.1.7 também possui a substituição D614G, o que potencializa ainda mais sua capacidade de transmissão entre as populações humanas (GALLOWAY et al., 2021).

Também conhecida como 20C/501Y.V2, 501.2, variante Covid Sul Africana ou Beta (β), a B.1.351 foi primeiro detectada na África do Sul, em meados de dezembro de 2020, após a primeira onda da pandemia (TANG et al., 2021). Rapidamente se espalhou e se tornou predominante na Cidade do Cabo e em 68 países, alcançando 80% dos casos no continente africano. A taxa de mortalidade da segunda onda foi maior, sugerindo um aumento na severidade da doença causada pela variante (BOEHM et al., 2021).

Assim como B.1.1.7, essa variante também possui múltiplas mutações, sendo 12 mutações não sinônimas e uma deleção. Nove mutações estão inseridas na proteína S, além da modificação D614G. São elas: A701V, D80A, D215G, E484K, L18F, R246I, K417N, N501Y e a deleção AL 242-244del (TANG et al., 2021). Das três mutações (K417N, E484K e N501Y) presentes em RBD, a N501Y também está presente em B.1.1.7, e E484K é relacionada com escape de B.1.351 de anticorpos neutralizantes (GREANEY et al., 2021).

Esta variante se mostrou mais prevalente entre jovens (sem comorbidades), conferindo uma maior afinidade do vírus com o receptor ACE2, sendo responsável pela segunda onda da pandemia. Suas múltiplas mutações possuem relação com o rápido espalhamento desta variante, o aumento da taxa de transmissão viral, principalmente devido a estas três mutações localizadas no domínio RBD (TANG et al., 2021).

A variante P.1, também conhecida como 20 J/501Y.V3 ou Gama (γ) começou a circular na cidade de Manaus (Brasil) em dezembro de 2020. Essa variante tornou-se predominante no nordeste do país e responsável por 40% dos casos na América do Sul. Hoje é a principal variante circulante em território brasileiro e reportada em pelo menos 37 outros países (FARIA et al., 2021).

A P.1 possui 17 mutações de aminoácidos (não sinônimos), 12 localizadas na proteína S: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I e V1176F. Três mutações encontram-se na ORF1ab (S1188L, K1795Q e E5665D); uma em ORF8 (E92K); e a P80K na proteína N. Além disso, uma deleção (SGF 3675-3677del) em ORF1ab e quatro mutações sinônimas (MAGGI et al., 2021).

Muitas dessas mutações são únicas desta variante e outras de importância reconhecida nas variantes citadas acima, como a E484K, K417T e N501Y, L18F e a D614G. Por isso, estima-se um aumento de 2,6x na transmissão deste vírus e coincide com a ressurgência das infecções em Manaus, além do rápido aumento do número de hospitalizações por COVID-19 em janeiro de 2021 (MAGGI et al., 2021).

Uma nova sublinhagem chamada de P.2, que adquiriu de forma independente a mutação E484K na proteína S e está associada a evasão imune, foi detectada em várias localizações do Brasil, inclusive Manaus. É interessante mencionar a ocorrência de três reinfecções no país: uma com a P.1 e duas outras com a P.2 (RESENDE et al., 2021).

Atualmente a variante B.1.617.2 é a de maior preocupação no mundo. Seu surgimento é datado de outubro de 2020. Porém, somente em maio de 2021 a OMS reclassificou esta variante como Delta (δ), colocando-a entre as variantes de preocupação (PLANAS et al., 2021).

O genoma da variante Delta possui de 15 a 17 mutações, a depender da fonte, sendo 13 modificadoras de aminoácidos. Quatro delas estão inseridas na proteína S, sendo elas de particular preocupação (PLANAS et al., 2021).

A mutação D614G é compartilhada com as demais variantes mencionadas acima, o que aumenta sua taxa de transmissão. A mutação T478K ainda tem seu efeito desconhecido. A L452R confere uma forte afinidade de S ao receptor ACE2, além de reduzir a capacidade do sistema imune em reconhecer o vírus. E P681R, é semelhante a mutação P681H da variante P.1.1.7 e eleva o nível de infectividade do vírus ao clivar o precursor da proteína em sua forma ativa (NOVELLI; COLONA; PANDOLFI, 2021).

Em junho de 2021 foram identificadas mais de 4,5 mil sequências desta variante em 78 países. No mês seguinte, países como Índia, Reino Unido, Portugal, Rússia, México, dentre outros indicaram que a Delta já é a variante dominante em seus territórios. Seu primeiro caso no Brasil foi em maio de 2021 e, em 18 de julho de 2021, já foram identificados 10 casos da Delta no país e este número só tende a crescer (PLANAS et al., 2021).

Existem diversas variantes “de interesse” que estão sob constante monitoramento. Designada como CAL.20C, 20C/S:452R ou B.1.429, esta variante foi identificada, em julho de 2020, no sudeste da Califórnia, Estados Unidos. Sua prevalência tem aumentado chegando a 35% dos casos na Califórnia. Seu genoma possui cinco mutações (ORF1a: I4205V; ORF1b: D1183Y; S: S13I, W152C e L452R). Esta última mutação está relacionada com a resistência a terapias com anticorpos monoclonais. Seus resultados clínicos ainda não foram estabelecidos e os efeitos funcionais das mutações na infectividade e severidade da doença ainda são incertos (ZHANG et al., 2021).

Outra variante é a A.23.1. Detectada em Uganda, tornou-se a variante mais comum na capital Kampala. Das mutações em seu genoma incluem R102I, F157L, V367F, Q613H e P618R. Em fevereiro de 2021 esta variante já havia sido detectada em 17 países. A variante denominada B.1.526, classificada pela OMS como *Iota* (ι), foi isolada na região de Nova Iorque, EUA. Ela compartilha muitas mutações com outras variantes. Destas mutações encontram-se na proteína S a L5F, T95I, D253G, E484K (ou S477N), D614G e A701V. Os impactos clínicos das variantes A.23.1 e B.1.526 ainda não foram investigados (DE SOUZA et al., 2021).

No Reino Unido também surgiram novas variantes que estão chamando atenção da comunidade científica e merecem ser melhor investigadas: a VUI 202102/01 (A.23.1 com E484K) e a B.1.525 (VUI 2021 02/03), também classificada como *Eta* (η). Ela possui 4 mutações na proteína S: a Q52R, E484K, Q677H e F888L (DE SOUZA et al., 2021).

Merecem também atenção variantes como a P.3 e a MG (P.4) no Brasil, a C.37 (Lambda) no Peru, a B.1.621 em Columbia, as EU1 e EU2 na Espanha, a B.1.1.207 na Nigéria, a B.1.258 na República Tcheca e Eslováquia, entre tantas outras (DE SOUZA et al., 2021).

Devemos nos aprofundar quanto ao estudo de suas biológicas, particularidades, consequências para o Homem em um possível cenário de escape imunológico e, principalmente, a necessidade de adaptações no esquema de imunização, sejam elas de novas vacinas ou doses de reforço.

5 | EFEITO DAS VARIANTES NA EFICÁCIA VACINAL

A comunidade científica reconhece que a imunidade adquirida pelo contato com apenas uma cepa de um patógeno não confere imunização completa contra as demais. Quando testada a eficácia de vacinas pneumocócicas, os resultados demonstraram baixa proteção contra sorotipos não representados nas vacinas (SHAPIRO et al., 1991).

SARS-CoV-2 não é uma entidade única e isolada. Temos focado, por exemplo, na caracterização de hospedeiros com comorbidades, que são mais suscetíveis a desenvolverem casos graves da doença, e o mesmo esforço deve ser usado no

monitoramento e caracterização de variantes (BLACKSTONE; BLACKSTONE; BERG, 2020).

O domínio RBD da proteína S é um dos principais alvos para avaliação de anticorpos neutralizantes. A maioria das vacinas contra SARS-CoV-2 foram desenhadas utilizando a variante ancestral com o aminoácido D614. A pergunta que devemos fazer é se qualquer mutação que apareça nas variantes de SARS-CoV-2 poderão ser combatidas com estas mesmas vacinas comercialmente já disponíveis (HOU et al., 2020)?

No caso da mutação D614G, ela aumenta a capacidade de infecção das células pelo vírus, mas também cria uma via de vulnerabilidade para o vírus. Assim, torna-se mais fácil para os anticorpos se infiltrarem e incapacitarem o vírus. A proteína com a mutação G614 não pode escapar da neutralização, sendo eleito um grande candidato na geração de altos níveis de anticorpos neutralizantes em imunizados com a vacina (WEISSMAN et al., 2021).

Ensaio *in vitro* de neutralização sugerem que muitas dessas variantes de preocupação possuem reduzida sensibilidade a neutralização induzida por vacinas e soro coalescente (GUPTA, 2021). Mas o que sabemos até agora sobre a eficácia das vacinas? Quais vacinas foram testadas onde as três principais variantes de preocupação (B.1.1.7, B.1.351 e P.1) estão circulando?

Sobre as vacinas comerciais disponíveis, podemos afirmar que elas, em qualquer configuração, protegem os indivíduos em casos severos e do risco de morte, embora ainda seja mais variável para a prevenção na transmissão assintomática e em casos brandos e moderados da doença (GUPTA, 2021).

A vacina da AstraZeneca-Oxford (ChAdOx1) é um bom exemplo dessa variação. Sendo uma das vacinas mais utilizadas contra SARS-CoV-2, sua habilidade de neutralização cruzada contra as variantes vem ganhando destaque. Contra a variante B.1.351, em uma população com média de 30 anos na África do Sul, sua proteção foi de apenas 10% em casos leves a moderados e nenhum dado para casos severos da doença. Entretanto, no Reino Unido essa mesma vacina apresentou 75% de proteção contra a variante B.1.1.7, incluindo infecções assintomáticas (MADHI et al., 2021).

Diferentes pesquisas afirmam que a eficácia na proteção e na atividade de neutralização das vacinas comercializadas até o momento permanece alta e que a B.1.1.7 não irá escapar da proteção mediada por elas (MUIK et al., 2021). Entretanto, resultados indicam que a vacina da AstraZeneca-Oxford oferece proteção limitada contra a variante B.1.351 (MADHI et al., 2021).

Quanto aos estudos com a vacina da Pfizer/BioNTech (BNT162b2), uma triagem inicial foi realizada utilizando pseudovírus da B.1.1.7 e a referência de Wuhan. Embora tenha apresentado uma leve redução nos títulos de neutralização este teste não indicou um provável escape desta variante na proteção com a vacina (MUIK et al., 2021).

Um outro estudo mostrou pouco efeito das mutações de B.1.1.7 durante a neutralização ao utilizar soro de indivíduos vacinados com as duas doses desta vacina. Porém esse estudo não utilizou todo o conjunto de mutações presentes na variante (XIE et al., 2021). O mesmo também foi observado em um estudo com pseudovírus que incluía em seu genoma três das mutações de B.1.1.7 na proteína S (H69/V70del, N501Y e A570D). Entretanto, uma redução na neutralização ($> 3x$) foi observada em infecções por pseudovírus contendo o conjunto inteiro de mutações desta variante (COLLIER et al., 2021).

Reduções modestas na neutralização também foram observadas tanto do plasma coalescente (2,7 a 3,8x) quanto de indivíduos que receberam as vacinas da Pfizer ou Moderna (mRNA-1273) contra a variante B.1.1.7 (1,8 a 2x) (WANG et al., 2021b). De uma forma geral, esses estudos indicam que a eficácia das vacinas administradas é similar ou moderadamente mais baixa contra a variante B.1.1.7 (GÓMEZ; PERDIGUERO; ESTEBAN, 2021).

Já a vacina Novavax (NVX-CoV 2373) apresentou 50% de proteção contra infecções na África do Sul, país de maior incidência da variante B.1.351, e no Reino Unido essa taxa chegou a 86%, onde há predominância da variável B.1.1.7 (SHINDE et al., 2021). Outra vacina testada foi a Johnson & Johnson (Ad26.COV2-S) que apresentou 64-66% de proteção para casos moderados a severos da doença na África do Sul e nos Estados Unidos (prevalência da variante com a mutação D614G) (SADOFF et al., 2021).

A variante B.1.351 é altamente resistente à neutralização estimulada por vacinação e plasma coalescente. Isso representa um desafio para terapias com anticorpos monoclonais e podem prejudicar a eficácia protetiva das vacinas existentes contra essa variante (GÓMEZ; PERDIGUERO; ESTEBAN, 2021).

Um estudo realizado em Israel mostra que a vacina Pfizer/BioNTech é menos eficaz contra a variante B.1.351 (redução de 6-7,6x) que para as variantes não-B.1.351 (redução de 2-3,3x para a B.1.1.7) (KUSTIN et al., 2021). Outro grupo identificou resistência à neutralização por B.1.351 utilizando anticorpos policlonais derivados de indivíduos imunizados com as vacinas da Pfizer ou Moderna. Porém títulos de neutralização chegaram a 1/300, valor ainda considerado aceitável para a proteção. De uma forma geral esses dados refletem uma redução mais pronunciada na eficácia de proteção dessas vacinas contra a variante B.1.351 (WU et al., 2021a).

Alguns estudos tentam entender o efeito isolado de algumas mutações presentes nas variantes que possam estar correlacionadas com a redução nas taxas protetivas das vacinas. Utilizando versões engenhadas de SARS-CoV-2, pesquisadores sugeriram que a mutação E484K, ausente na variante B.1.1.7 mas presente na B.1.351 e na P.1 conferem a estas variantes uma maior resistência a imunização, reduzindo assim os valores de neutralização com a vacina da Pfizer (JANGRA et al., 2021). Comparado com a mutação

N501Y, presente nas três principais variantes, esta não comprometeu o potencial de neutralização pós-vacinação (RATHNASINGHE et al., 2021).

Um grupo utilizando ensaios com lentivírus observou uma redução modesta na capacidade de neutralização da vacina Moderna contra B.1.1.7, em comparação com a da mutação D614G. Comparada a esta última também observaram uma redução pronunciada nos títulos de neutralização contra a variante B.1.351 (SHEN et al., 2021).

Também foram investigadas as capacidades de neutralização das vacinas da CoronaVac/Sinovac e BBIBP-CorV/Sinopharm contra as variantes D614G, B.1.1.7 e B.1.351. A CoronaVac apresentou uma redução da neutralização contra B.1.351 e B.1.1.7 comparada com o tipo selvagem. Apesar da ausência de significância estatística a BBIBP-CorV apresentou perda total ou parcial da neutralização contra B.1.351 (WANG et al., 2021a).

Porém em outro estudo utilizando as vacinas BBIBP-CorV e a ZF2001 da Zhifei contra a variante B.1.351, os autores consideraram que os efeitos protetivos das duas vacinas não foram afetados contra a variante, tendo uma redução de apenas 1,6x nos títulos de neutralização (HUANG et al., 2021).

Como dito anteriormente, P.1 é atualmente a variante predominante em território brasileiro. Essa variante também é resistente a vários anticorpos monoclonais cujo alvo é o domínio RBD da proteína S. Já foi demonstrado que o soro gerado por estímulo vacinal e o plasma coalescente também tiveram quedas na atividade neutralizante contra P.1 (DE SOUZA et al., 2021).

Ainda são necessários muitos estudos para sabermos o real efeito dos imunizantes atualmente disponíveis contra a P.1. Os ensaios pilotos realizados pela empresa Sinovac e pelo Butantan, que produz a vacina CoronaVac no país, constataram que há uma redução nos títulos contra a P.1 se comparada com as cepas da linhagem B. Porém essa redução parece não comprometer a imunização (PASSOS, 2021).

Até o momento, trabalhos como estes ainda não foram publicados. Mesmo sobre o ensaio modelo realizado na cidade de Serrano (São Paulo, Brasil) onde o Butantan realizou a imunização de praticamente toda a população com a vacina CoronaVac/Sinovac e obteve redução em 90% das mortes, esses dados ainda não se encontram disponíveis para apreciação da comunidade científica (SOUZA, 2021).

Um estudo realizado com profissionais da saúde em Manaus (Amazonas, Brasil), onde 75% dos casos de infecção foram com a P.1, os voluntários foram imunizados com uma ou duas doses da CoronaVac/Sinovac. Eles observaram uma eficácia de 50% na prevenção de COVID-19 após 14 dias da primeira dose. Este resultado demonstra que praticamente não há diferença na taxa de imunização contra a variante P.1 e a que se observou em ensaios clínicos realizados com a população brasileira para aprovação

emergencial desta vacina (50,7% de eficácia geral) (HITCHINGS et al., 2021).

O real efeito da CoronaVac pode ser observado no Chile. Neste país foi realizado um estudo da capacidade de imunização desta vacina contra as variantes de SARS-CoV-2. Eles observaram uma efetividade de 89% na prevenção de hospitalizações em UTI e 80% na prevenção de morte. Porém, autores ressaltam que pelo menos duas variantes de preocupação circulam no país, a P.1 e a B.1.1.7 e que faltam dados representativos para estimar a eficácia da vacina contra essas variantes de forma isolada (JARA et al., 2021).

Um estudo recente mostrou uma efetividade baixa da CoronaVac em idosos acima de 80 no Brasil (28%). Porém essa efetividade menor não significa perda de proteção. Esse estudo avaliou a proteção da vacina contra casos com sintomas, mas não avaliou o risco de casos graves e hospitalizações (RANZANI et al., 2021).

Quanto a eficácia da vacina da Pfizer/BioNTech na população brasileira, esta apresentou uma redução de 2,2 vezes da neutralização contra a variante P.1, porém a maior redução foi descrita para a variante B.1.351 na África do Sul (CHEN et al., 2021). Já a vacina da Moderna apresentou uma queda de 2,8 vezes na neutralização contra esta mesma variante (WU et al., 2021b).

Em outro estudo, pesquisadores compararam o efeito neutralizante também de pacientes imunizados com a vacina da Pfizer e obtiveram títulos neutralizantes comparáveis contra a P.1 e cepas com ou sem a mutação D614G. Porém, estas duas cepas foram menos reconhecidas do que a variante P.1 pelo soro de pacientes infectados com a própria P.1 (CHEN et al., 2021).

Pouco se sabe ainda sobre o efeito imunizante das vacinas disponíveis contra uma infecção com a variante Delta de SARS-CoV-2. Porém, em um estudo recente pesquisadores investigaram os efeitos das vacinas da Pfizer/Biotech e AstraZeneca-Oxford contra a variante Delta. A eficácia de ambas as vacinas foi de aproximadamente 30,7% em indivíduos imunizados somente com a primeira dose, comparado contra a variante Alfa (48,7%). Com as duas doses, a eficácia da BNT162b2 chegou a 93,7% em pessoas com a variante Alfa e 88% para a Delta. No caso das duas doses da ChAdOx1 sua eficácia foi de 74,5% para a Alfa e 67% para a Delta. Tais resultados demonstram uma redução modesta na eficácia destas vacinas, porém efetividades satisfatórias o suficiente para proteção (BERNAL et al., 2021).

6 | CONCLUSÕES

Como discutido nos itens anteriores, fica claro que durante uma pandemia torna-se necessária uma harmonização quanto às medidas de contenção do vírus. A pandemia do novo coronavírus é um alerta não somente a comunidade científica mas a população mundial. Os avanços tecnológicos e o conhecimento avançado sobre a biologia de outros

coronavírus, favoreceram o tempo de desenvolvimento das vacinas contra SARS-CoV-2. Ainda são poucos os estudos sobre o efeito das vacinas disponíveis contra as novas e futuras variantes de SARS-CoV-2. Porém, avançamos muito na compreensão de diversos assuntos que permeiam uma pandemia viral. Por mais que muitos resultados demonstrem uma queda na eficácia de neutralização das vacinas contra as variantes, essa diferença não significa ausência de proteção. Devemos seguir nos imunizando a passos largos e evitar que percamos essa batalha contra o vírus. Da parte dele haverá diversas tentativas em criar novas armas contra nós. Da nossa parte, resta nos protegermos e evitar a geração de novas formas de exércitos virais mais experientes e capacitados.

REFERÊNCIAS

ANDERSEN, K. G. et al. **The Proximal Origin of SARS-CoV-2.** *Nature medicine*, v. 26, n. 4, p. 450–452, abr. 2020.

BERNAL, J. L. et al. **Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant**. *New England Journal of Medicine*, 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2108891>>.

BLACKSTONE, N. W.; BLACKSTONE, S. R.; BERG, A. T. **Variation and Multilevel Selection of SARS-CoV-2.** *Evolution; international journal of organic evolution*, v. 74, n. 10, p. 2429–2434, out. 2020.

BOEHM, E. et al. **Novel SARS-CoV-2 Variants: The Pandemics within the Pandemic.** *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 17 maio 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2021.05.022>>.

BURKI, T. **Understanding variants of SARS-CoV-2.** *The Lancet*, v. 397, n. 10273, p. 462, 6 fev. 2021.

CHEN, R. E. et al. **Resistance of SARS-CoV-2 Variants to Neutralization by Monoclonal and Serum-Derived Polyclonal Antibodies.** *Nature medicine*, v. 27, n. 4, p. 717–726, abr. 2021.

COLLIER, D. et al. **Impact of SARS-CoV-2 B. 1.1. 7 Spike variant on neutralisation potency of sera from individuals vaccinated with Pfizer vaccine BNT162b2.** *medRxiv: the preprint server for health sciences*, 19 jan. 2021. Disponível em: <<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.19.21249840v1.abstract>>.

DAVIES, N. G. et al. **Increased Hazard of Death in Community-Tested Cases of SARS-CoV-2 Variant of Concern 202012/01.** *medRxiv: the preprint server for health sciences*, 3 fev. 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1101/2021.02.01.21250959>>.

DE SOUZA, W. M. et al. **Levels of SARS-CoV-2 Lineage P.1 Neutralization by Antibodies Elicited after Natural Infection and Vaccination.** 1 mar. 2021. Disponível em: <<https://papers.ssrn.com/abstract=3793486>>. Acesso em: 19 jul. 2021.

FARIA, N. R. et al. **Genomics and Epidemiology of a Novel SARS-CoV-2 Lineage in Manaus, Brazil.** *medRxiv: the preprint server for health sciences*, 3 mar. 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1101/2021.02.26.21252554>>.

FERRON, F. et al. **Structural and Molecular Basis of Mismatch Correction and Ribavirin Excision from Coronavirus RNA.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 115, n. 2, p. E162–E171, 9 jan. 2018.

FLAXMAN, S. et al. **Estimating the Effects of Non-Pharmaceutical Interventions on COVID-19 in Europe.** *Nature*, v. 584, n. 7820, p. 257–261, ago. 2020.

FOR DISEASE CONTROL, C.; PREVENTION; OTHERS. **SARS-CoV-2 variant classifications and definitions.** *Retrieved March*, v. 16, p. 2020, 2021.

FRAMPTON, D. et al. **Genomic characteristics and clinical effect of the emergent SARS-CoV-2 B.1.1.7 lineage in London, UK: a whole-genome sequencing and hospital-based cohort study.** *The Lancet Infectious Diseases*, 2021. . Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(21\)00170-5](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(21)00170-5)>.

GALLOWAY, S. E. et al. **Emergence of SARS-CoV-2 B.1.1.7 Lineage — United States, December 29, 2020–January 12, 2021**MMWR. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2021. . Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7003e2>>.

GÓMEZ, C. E.; PERDIGUERO, B.; ESTEBAN, M. **Emerging SARS-CoV-2 Variants and Impact in Global Vaccination Programs against SARS-CoV-2/COVID-19.** *Vaccines*, v. 9, n. 3, 11 mar. 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3390/vaccines9030243>>.

GREANEY, A. J. et al. **Complete Mapping of Mutations to the SARS-CoV-2 Spike Receptor-Binding Domain That Escape Antibody Recognition.** *Cell host & microbe*, v. 29, n. 1, p. 44–57.e9, 13 jan. 2021.

GUPTA, R. K. **Will SARS-CoV-2 Variants of Concern Affect the Promise of Vaccines?** *Nature reviews. Immunology*, v. 21, n. 6, p. 340–341, jun. 2021.

HITCHINGS, M. D. T. et al. **Effectiveness of CoronaVac among healthcare workers in the setting of high SARS-CoV-2 Gamma variant transmission in Manaus, Brazil: A test-negative case-control study.** medRxiv : the preprint server for health sciences, 7 may. 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1101/2021.04.07.21255081>>.

HOU, Y. J. et al. **SARS-CoV-2 D614G Variant Exhibits Efficient Replication *Ex Vivo* and Transmission *In Vivo*.** *Science*, v. 370, n. 6523, p. 1464–1468, 18 dez. 2020.

HUANG, B. et al. **Neutralization of SARS-CoV-2 VOC 501Y.V2 by human antisera elicited by both inactivated BBIBP-CorV and recombinant dimeric RBD ZF2001 vaccines.** bioRxiv : the preprint server for health sciences, 01 fev. 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1101/2021.02.01.429069>>.

JANGRA, S. et al. **The E484K Mutation in the SARS-CoV-2 Spike Protein Reduces but Does Not Abolish Neutralizing Activity of Human Convalescent and Post-Vaccination Sera.** *medRxiv : the preprint server for health sciences*, 29 jan. 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1101/2021.01.26.21250543>>.

JARA, A. et al. **Effectiveness of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Chile.** *The New England journal of medicine*, 7 jul. 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2107715>>.

KONINGS, F. et al. **SARS-CoV-2 Variants of Interest and Concern Naming Scheme Conducive for Global Discourse.** *Nature microbiology*, v. 6, n. 7, p. 821–823, jul. 2021.

- KUSTIN, T. et al. **Evidence for increased breakthrough rates of SARS-CoV-2 variants of concern in BNT162b2 mRNA vaccinated individuals.** *medRxiv : the preprint server for health sciences*, 09 apr. 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1101/2021.04.06.21254882>>.
- LEUNG, K. et al. **Early Transmissibility Assessment of the N501Y Mutant Strains of SARS-CoV-2 in the United Kingdom, October to November 2020.** *Euro surveillance: bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, v. 26, n. 1, jan. 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.26.1.2002106>>.
- MADHI, S. A. et al. **Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant.** *The New England journal of medicine*, v. 384, n. 20, p. 1885–1898, 20 maio 2021.
- MAGGI, F. et al. **Imported SARS-CoV-2 Variant P.1 in Traveler Returning from Brazil to Italy.** *Emerging infectious diseases*, v. 27, n. 4, p. 1249–1251, abr. 2021.
- MUIK, A. et al. **Neutralization of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 pseudovirus by BNT162b2 vaccine-elicited human sera.** *Science*, v. 371, n. 6534, p. 1152–1153, 2021.
- NIE, Q. et al. **Phylogenetic and Phylodynamic Analyses of SARS-CoV-2.** *Virus research*, v. 287, p. 198098, 2 out. 2020.
- NOVELLI, G.; COLONA, V.; PANDOLFI, P. **A focus on the spread of the delta variant of SARS-CoV-2 in India.** *Indian Journal of Medical Research*, 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4103/ijmr.ijmr_1353_21>.
- O'TOOLE, Á. et al. **Tracking the International Spread of SARS-CoV-2 Lineages B.1.1.7 and B.1.351/501Y-V2.** *Wellcome open research*, v. 6, p. 121, 19 maio 2021.
- OZONO, S. et al. **SARS-CoV-2 D614G Spike Mutation Increases Entry Efficiency with Enhanced ACE2-Binding Affinity.** *Nature communications*, v. 12, n. 1, p. 848, 8 fev. 2021.
- PANG, J. et al. **Potential Rapid Diagnostics, Vaccine and Therapeutics for 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV): A Systematic Review.** *Journal of clinical medicine research*, v. 9, n. 3, p. 623, 26 fev. 2020.
- PASSOS, G. **Pesquisa aponta que Coronavac é efetiva contra a variante P1 da covid.** Agência Brasil, Brasília, 27 de abr. de 2021. Disponível em: <<https://agenciabrasil.ebc.com.br/radioagencia-nacional/saude/audio/2021-04/pesquisa-aponta-que-coronavac-e-efetiva-contra-variante-p1-da-covid>>. Acesso em: 30 de jul. de 2021.
- PEREIRA, F. **Evolutionary Dynamics of the SARS-CoV-2 ORF8 Accessory Gene.** *Infection, genetics and evolution: journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*, v. 85, p. 104525, nov. 2020.
- PLANAS, D. et al. **Reduced Sensitivity of SARS-CoV-2 Variant Delta to Antibody Neutralization.** *Nature*, 8 jul. 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41586-021-03777-9>>.
- RAHIMI, F.; TALEBI BEZMIN ABADI, A. **Implications of the Emergence of a New Variant of SARS-CoV-2, VUI-202012/01.** *Archives of medical research*, 22 jan. 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.arcmed.2021.01.001>>.

RANZANI, O. T. et al. **Effectiveness of the CoronaVac vaccine in the elderly population during a P. 1 variant-associated epidemic of COVID-19 in Brazil: A test-negative case-control study.** *medRxiv : the preprint server for health sciences*, 19 mai. 2021. Disponível em: <<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.19.21257472v2.full-text>>.

RATHNASINGHE, R. et al. **The N501Y Mutation in SARS-CoV-2 Spike Leads to Morbidity in Obese and Aged Mice and Is Neutralized by Convalescent and Post-Vaccination Human Sera.** *medRxiv : the preprint server for health sciences*, 20 jan. 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1101/2021.01.19.21249592>>.

RESENDE, P. C. et al. **Spike E484K mutation in the first SARS-CoV-2 reinfection case confirmed in Brazil, 2020.** *Virological [Internet]*, v. 10, 2021. Disponível em: <<https://virological.org/t/spike-e484k-mutation-in-the-first-sars-cov-2-reinfection-case-confirmed-in-brazil-2020/584>>.

SADOFF, J. et al. **Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COVS.2.S Vaccine against Covid-19.** *The New England journal of medicine*, v. 384, n. 23, p. 2187–2201, 10 jun. 2021.

SHAPIRO, E. D. et al. **The Protective Efficacy of Polyvalent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine.** *The New England journal of medicine*, v. 325, n. 21, p. 1453–1460, 21 nov. 1991.

SHEN, X. et al. **SARS-CoV-2 Variant B.1.1.7 Is Susceptible to Neutralizing Antibodies Elicited by Ancestral Spike Vaccines.** *Cell host & microbe*, v. 29, n. 4, p. 529–539.e3, 14 abr. 2021.

SHINDE, V. et al. **Preliminary efficacy of the NVX-CoV2373 Covid-19 vaccine against the B. 1.351 variant.** *medRxiv : the preprint server for health sciences*, 25 fev. 2021 Disponível em: <<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.25.21252477v1.abstract>>.

SOUZA, L. **Pesquisa aponta que Coronavac é efetiva contra a variante P1 da covidSerrana: vacina faz cair em 95% as mortes e em 80% os casos de covid.** AgênciaBrasil, São Paulo, 2 de jul. de 2021. Disponível em: <<https://agenciabrasil.etc.com.br/saude/noticia/2021-07/serrana-vacina-faz-cair-em-95-mortes-e-em-80-os-casos-de-covid>>. Acesso em: 30 de jul. de 2021.

TANG, J. W. et al. **Introduction of the South African SARS-CoV-2 Variant 501Y.V2 into the UK.** *The Journal of infection*, v. 82, n. 4, p. e8–e10, abr. 2021.

URSO, D. L. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Brief Report Clinical Management Issues.** v. 14, n. 1, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.7175/cmi.v14i1.1467>>.

WANG, G.-L. et al. **Susceptibility of Circulating SARS-CoV-2 Variants to Neutralization.** *The New England journal of medicine*, v. 384, n. 24, p. 2354–2356, 17 jun. 2021a.

WANG, H. et al. **The Genetic Sequence, Origin, and Diagnosis of SARS-CoV-2.** *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, v. 39, n. 9, p. 1629–1635, set. 2020.

WANG, P. et al. **Antibody Resistance of SARS-CoV-2 Variants B.1.351 and B.1.1.7.** *Nature*, v. 593, n. 7857, p. 130–135, 8 maio 2021b. . Acesso em: 19 jul. 2021.

WEISSMAN, D. et al. **D614G Spike Mutation Increases SARS CoV-2 Susceptibility to Neutralization.** *Cell host & microbe*, v. 29, n. 1, p. 23–31.e4, 13 jan. 2021.

WU, K. et al. **mRNA-1273 Vaccine Induces Neutralizing Antibodies against Spike Mutants from Global SARS-CoV-2 Variants.** *bioRxiv : the preprint server for biology*, 25 jan. 2021a. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1101/2021.01.25.427948>>.

WU, K. et al. **Serum Neutralizing Activity Elicited by mRNA-1273 Vaccine.** *The New England journal of medicine*, v. 384, n. 15, p. 1468–1470, 15 abr. 2021b.

XIE, X. et al. **Neutralization of SARS-CoV-2 Spike 69/70 Deletion, E484K and N501Y Variants by BNT162b2 Vaccine-Elicited Sera.** *Nature medicine*, v. 27, n. 4, p. 620–621, abr. 2021.

ZHANG, L. et al. **The D614G Mutation in the SARS-CoV-2 Spike Protein Reduces S1 Shedding and Increases Infectivity.** *bioRxiv : the preprint server for biology*, 12 jun. 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1101/2020.06.12.148726>>.

ZHANG, W. et al. **Emergence of a Novel SARS-CoV-2 Variant in Southern California.** *JAMA: the journal of the American Medical Association*, v. 325, n. 13, p. 1324–1326, 6 abr. 2021.

SOBRE OS AUTORES

ADEMIR HILÁRIO DE SOUZA - Doutorando em Cognição e Linguagem. Mestre em Cognição e Linguagem - UENF. Graduado em Medicina pela Universidade Iguazu. Docente do curso de Medicina da Faculdade - FAMESC/BJI -RJ e na UNIRENTOR em Itaperuna – RJ. Responsável pelo serviço da maternidade do Hospital São Vicente de Paulo (HSVP). Link Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2853584004361353>.

ALCEMAR ANTÔNIO LOPES DE MATOS - Mestre em Cognição e Linguagem-UENF.Graduado em Medicina-UNIG-RJ.Atuação em Pediatria/ neonatologia e Clínica Médica no Hospital São Vicente de Paulo e Professor na FAMES – BJI – RJ.. Link Lattes :<https://lattes.cnpq.br/1033715849447118>

ANA PAULA BORGES DE SOUZA - Mestranda no curso de Cognição e Linguagem - UENF. Graduada em Medicina pela Universidade Iguazu. Médica no Hospital São Vicente de Paulo (HSVP) e docente do curso de Medicina - FAMESC/BJI - .RJ. Link lattes: <http://lattes.cnpq.br/1020489706601437>.

ANDREA CRISTINA VETÖ ARNHOLDT - Doutora em Imunologia pelo IBCCF° - UFRJ. Professora Titular em Imunobiologia de Doenças Infecciosas e Parasitárias - LBR - CBB - UENF. Trabalha com disseminação de patógenos carregados por leucócitos e modulação de moléculas do hospedeiro envolvidas em metástase. Link Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4091439444304434>

ANTONIO NERES NORBERG - Médico infectologista. Doutor em Doenças Parasitárias pela UFRRJ. Coordenador de Medicina da FAMESC. Membro titular da Academia Brasileira de Medicina Militar. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6895-4586> Link Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4656461231057774>

BIANCA MAGNELLI MANGIAVACCHI - Doutora e mestra em Biociências e Biotecnologia - UENF. Graduação em Complementação pedagógica com habilitação em Biologia -IFE/ES. Graduada em Ciências Biológicas - UENF. Coordenadora do Bacharelado em Medicina - FAMESC/BJI, RJ. Link Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1193123990237709>

CARLA TEIXEIRA DE REZENDE - Arquiteta e urbanista pela FAMIH - BH. Pos graduada em engenharia sanitária e meio ambiente UFMG. Especialização em Perícias Grototécnicas e Documentoscópicas - SINDIPECS

CARLOS HENRIQUE MEDEIROS DE SOUZA - Professor Associado - UENF. Coordenador da Pós-graduação em Cognição e Linguagem. Pós-doutorado em Sociologia Política - UENF. Doutorado em Comunicação e Cultura - UFRJ. Mestrado em Educação - UFJF. Bacharel em Direito e Licenciado em Pedagogia - UNISA. Bacharel em Informática - CES/JF. Avaliador INEP/MEC. Link Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5410403216989073>

CLARA DOS REIS NUNES - Doutora e Mestre em Produção Vegetal – UENF, Especialista em Análises Clínicas e Gestão de Laboratórios – FMC, Bióloga – UENF, Nutricionista – UniRedentor. Professora e Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa da FAMESC. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-4369->

CLAUDIA CAIXETA F. ANDRADE - Doutora em Genética - USP-RP, Mestra em Ecologia e Recursos Naturais - UENF, Bacharel em Ciências Biológicas - UENF, Licenciada em Biologia - UNIVERSO. Docente da Faculdade Metropolitana São Carlos (FAMESC). Link Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5880454727881351>

CLÉIA MARIA DOS SANTOS PEREIRA - Fisioterapeuta – UGF; Formação Pedagógica – UNISUAM; Especialista em Saúde Quântica – UNINTER; Magister Business em Cosmetologia – UNICASTELO; Professora do Instituto Benjamin Constant – IBC, – RJ. Link Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0532993802278576>

DANIEL MARCIO AMARAL FERREIRA DO VALLE - Bacharel em Medicina pela UERJ. Residência em Pediatria pelo Hospital Federal da Lagoa (RJ). Residência em Medicina do Adolescente pela UERJ. Mestrando da Pós-Graduação em Biociências e Biotecnologia da UENF. Professor de Semiologia e Pediatria da UniRedentor/Afya. Link Lattes <http://lattes.cnpq.br/1806087847487068>

ELIANA LEITE ASSIS FIGUEIREDO - Pedagoga – UNESA; Especialista em Psicopedagogia Institucional e Educação Especial – UVA; Mestrado em andamento em Educação – UNESA; Professora e Coordenadora do Setor de Baixa Visão do Instituto Benjamin Constant – IBC, Rio de Janeiro - RJ. Link Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8027192514427589>

EVANDRO MÁRIO LORENS - Mestre em ciência da informação - UnB; Especialista em Redes de comunicação e telecomunicações - UFES; graduado em ciência da computação - UFES. Perito criminal federal. Professor da Academia Nacional de Polícia - ANP. Professor de pós-graduação no IPOG e na FTA. Diretor da Associação Nacional dos Peritos Criminais Federais - APCF. Link Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2593047380312162>

FABIANO GUERRA SANCHES - Residência em Infectologia pela FIOCRUZ. Médico infectologista do Hospital Militar Geral de Curitiba. Link Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2081468178837078>

FÁBIO BRANDOLIN - Educação Física – UFRJ; Mestre em Educação – UFRJ; Doutor em Educação – UFRJ; Professor e Supervisor do Departamento de Estudos em Pesquisas Médicas e de Reabilitação do Instituto Benjamin Constant – IBC – RJ; Coordenador de Esportes do Instituto Benjamin Constant – IBC, – RJ. Link Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0621607591116348>

FERNANDA CASTRO MANHÃES - Pós-doutorado em Cognição e Linguagem – UENF. Doutora em Ciências da Educação pela Universidade Autônoma de Assunção – UAA. Mestra em Cognição e Linguagem - UENF. Bacharel em Medicina UNIG. Licenciada em Pedagogia UNISA e em Educação Física UNIVERSO. Diretora Acadêmica da FAMESC - BJI. Editora-chefe da Revista Científica Interdisciplinar Linksienceplace. Avaliadora Institucional INEP/MEC. Link Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1866461041232723>

FERNANDA SANTOS CURCIO - Doutora e mestra em Memória Social pela Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. Professora da Faculdade Metropolitana São Carlos - FAMESC – Bom Jesus do Itabapoana-RJ. Link Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7285687693686261>

FERNANDO BASÍLIO DOS SANTOS - Graduado em Medicina pela Faculdade de Medicina de Petrópolis - RJ (1995). Residência Médica em Anestesiologia pelo Hospital do Andaraí - RJ. Médico Anestesiologista na Santa Casa de Misericórdia (Guaçuí - ES), no Hospital Estadual São José de Calçado - ES e no Hospital São Vicente de Paulo (Bom Jesus do Itabapoana - RJ). Link Lattes: <http://lattes.cnpq.br/6728790826220966>.

INGRID JARDIM DE AZEREDO SOUZA OLIVEIRA - Fisioterapeuta – UNIG; Farmacêutica – UNIABEU; Mestre em Ciências da Reabilitação – UNISUAM; Especialista em Fisioterapia Cinética Funcional – UNIG; Especialista em Acupuntura e Eletroacupuntura – ABACO; Professora da Associação Brasileira de Ensino Universitário – UNIABEU, Belford Roxo - RJ. Link Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3445387733865459>

JOÃO ALMEIDA - Biólogo e Filósofo, Doutor em Biofísica - Trabalha com pesquisa de ação de medicamentos contra o câncer e microrganismos e estuda os impactos bioéticos da biotecnologia. Ex chefe do Laboratório de Fisiologia e Bioquímica de Microrganismos da UENF. Link Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3061079332211219>

JOÃO RICARDO MELO FIGUEIREDO - Licenciado em Letras – UFRJ; Mestre em Linguística – UFRJ; Doutor em Linguística – UFRJ; Professor e Diretor-Geral do Instituto Benjamin Constant – IBC, Rio de Janeiro – RJ; Professor do Programa de Pós-Graduação em Ensino na Temática da Deficiência Visual – IBC; Foi Professor do UNI-IBMR e do Curso de Educação Especial da UNIRIO. Link Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3442837167391114>

JOSÉ TADEU MADEIRA DE OLIVEIRA - Fisioterapeuta – Sociedade Educacional Fluminense; Mestre em Ciências Biológicas – Doenças Parasitárias – UNIG; Especialista em Administração Escolar – UCAM; Professor e Diretor do Departamento de Estudos em Pesquisas Médicas e de Reabilitação do Instituto Benjamin Constant – IBC, Rio de Janeiro – RJ. Link Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3658367678265905>

LEANDRO DE OLIVEIRA SANTOS - Biomédico, Doutor e mestre em Ciências Biológicas – UFRJ. Especialista em Biologia Forense UCB. Pós-doutorando no Laboratório de Bioinformática e Biologia Computacional - INCA com análises de dados biológicos diversos e integrados das grandes ômicas. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5119748444791109>

LIVIA MATTOS MARTINS - Doutora e mestra em Biociências e Biotecnologia - UENF. Graduada em Ciências Biológicas - UFES. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4281139511029611>

MABEL CARNEIRO FRAGA SIMÕES - Fisioterapeuta – UNIT; Mestre em Fisiopatologia Clínica e Experimental – UERJ; Doutora em Ciências – UERJ; Pós-Doutorado em Neurociências – UERJ; Pós-

Doutorado em Fisiopatologia Clínica e Experimental – UERJ; Tenente Fisioterapeuta do Hospital da Força Aérea do Galeão – HFAG, Ilha do Governador – RJ; Professora da UniRedentor - Interfisio. Link Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1697975607600946>

MARCIA LINS ABABE - Nutricionista – UERJ; Mestrado em Fisiopatologia Clínica e Experimental - UERJ. Professora e Diretora Substituta do Departamento de Estudos em Pesquisas Médicas e de Reabilitação do Instituto Benjamin Constant – IBC – RJ. Link Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5463399555267021>

MARIA DE LOURDES FERREIRA MEDEIROS DE MATOS - Mestre em Cognição e Linguagem – UENF; Psicóloga pela UNESA-RJ.; Professora aposentada pela Prefeitura Municipal de Campos dos Goytacazes, Professora da FAMESC-BJI-RJ. Psicóloga Hospitalar no Hospital São Vicente de Paulo-BJI-RJ. Link Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5995684153528839>

MÉRCIA FERREIRA DE SOUZA - Fisioterapeuta – FRASCE; Mestre em Desenvolvimento Local – UNISUAM; Especialista em Neurofisiologia da Motricidade – IBMR; Professora do Instituto Benjamin Constant – IBC, Rio de Janeiro – RJ. Link Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5638966220527708>

NADIR FRANCISCA SANT'ANNA - Bióloga - UGF; Mestre em Histologia e Embriologia e Doutora em Ciências - UFRJ; Pós-Doutorado em Ciências e Tecnologias da Inclusão; Professora aposentada do Centro de Biociências e Tecnologia - UENF, Professor Adjunto do Curso de Medicina - FAMESC-BJI. Perícia Judicial e Documentoscopia Avançada; Perícia Ambiental e Biologia Forense. Link Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9795212090387129>

OLAVO FERREIRA NUNES - Mestre em Cognição e Linguagem – UENF; Graduado em Medicina - UNIG. Residência médica em Anestesiologia no Hospital São Vicente de São Paulo, Unimed Itaperuna, Hospital São José do Calçado e na Santa casa de Guaçuí, no Espírito Santo. Link Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5776436576730972>.

PAULA MAGNELLI MANGIAVACCHI - Bacharel em Ciências Biológicas. Doutora e Mestre em Ciência Animal - UENF. Pós doutoranda em Transgenia Animal - UENF. Graduação em Complementação Pedagógica em Biologia - IFES. Link Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1836702504425269>

PAULO CESAR RIBEIRO - Dentista. Mestre em Doenças Parasitárias pela UNIG; Pró-Reitor administrativo da UNIG. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4953842424495281>

PAULO ROBERTO BLANCO MOREIRA NORBERG - Doutor em Direito Internacional pela UAA. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4492-4614>

RAFAELA BATISTA CARVALHO DE PINA - Licenciada em Biologia pela UENF. Pedagoga pela Uninter. Pós-graduada em Educação Ambiental pelo IFF Campos. Professora da rede Estadual e Municipal de Campos dos Goytacazes RJ. Link Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1348222344297500>

RUBYA IGNÊS VILELA DE ANDRADE SILVA - Bacharel em Direito - Unig/ RJ; Interna no Hospital São José do Avaí - Medicina Unig /RJ.

ROGÉRIO PINTO DE LIMA - Fisioterapeuta –UNESA; Especialista em Osteopatia – Escuela de Osteopatia de Madrid; Especialista em Acupuntura – ABACO; Professor e Coordenador de Curso do Instituto Benjamin Constant – IBC, Rio de Janeiro – RJ. Link Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2542168684753096>

SIRLENE DOS SANTOS RIBEIRO - Fisioterapeuta - Universidade da Cidade; Professora do Instituto Benjamin Constant – IBC, Rio de Janeiro – RJ; Especialista em Psicomotricidade – UCAM. Link Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2216882690911339>

TAUÃ LIMA VERDAN RANGEL - Doutor e Mestre em Ciências Jurídicas e Sociais pela Universidade Federal Fluminense. Coordenador do Grupo de Pesquisa “Fases e Interfaces do Direito: Sociedade, Cultura e Interdisciplinaridade no Direito” – FAMESC – Bom Jesus do Itabapoana-RJ. Link Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8802878793841195>

THAÍS RIGUETI BRASIL BORGES - Doutora e Mestre em Biociências e Biotecnologia, UENF. Bacharel e Licenciada em Biologia - UENF. Professora no curso de medicina da FAMESC/ BJI. Link Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0707333690000033>

SOBRE OS ORGANIZADORES

ANTONIO NERES NORBERG: Médico infectologista. Doutor em Doenças Parasitárias pela UFRRJ. Coordenador de Medicina da FAMESC. Membro titular da Academia Brasileira de Medicina Militar. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6895-4586>

BIANCA MAGNELLI MANGIAVACCHI: Doutora e mestra em Biociências e Biotecnologia - UENF. Graduação em Complementação pedagógica com habilitação em Biologia -IFE/ES. Graduada em Ciências Biológicas - UENF. Coordenadora do Bacharelado em Medicina - FAMESC/BJI, RJ.

CARLOS HENRIQUE MEDEIROS DE SOUZA: Professor Associado - UENF. Coordenador da Pós-graduação em Cognição e Linguagem. Pós-doutorado em Sociologia Política - UENF. Doutorado em Comunicação e Cultura - UFRJ. Mestrado em Educação - UFJF. Bacharel em Direito e Licenciado em Pedagogia - UNISA. Bacharel em Informática - CES/JF. Avaliador INEP/MEC.

FERNANDA CASTRO MANHÃES: Pós-doutorado em Cognição e Linguagem – UENF. Doutora em Ciências da Educação pela Universidade Autônoma de Assunção – UAA. Mestra em Cognição e Linguagem - UENF. Bacharel em Medicina UNIG. Licenciada em Pedagogia UNISA e em Educação Física UNIVERSO. Diretora Acadêmica da FAMESC - BJI. Editora-chefe da Revista Científica Interdisciplinar Linkscienceplace. Avaliadora Institucional INEP/MEC.

NADIR FRANCISCA SANT'ANNA: Biologia,- UGF; Mestre em Histologia e Embriologia e Doutora em Ciências - UFRJ; Professora aposentada - UENF, Professor Adjunto FAMESC- BJI. Especialista em Perícia documentoscópica digital, grafoscópica, ambiental e biologia forense. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9795212090387129>



COVID 19:

SAÚDE E INTERDISCIPLINARIDADE

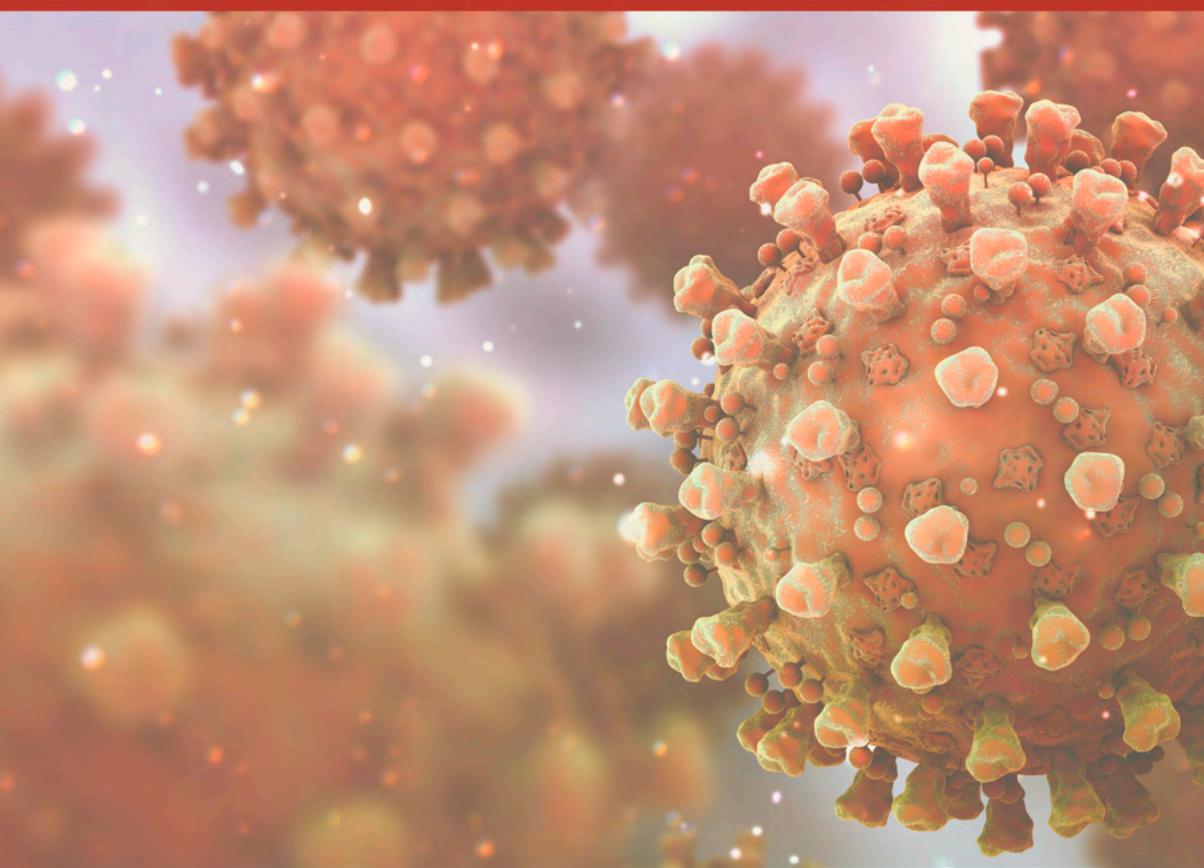
VOLUME II

www.atenaeditora.com.br 

contato@atenaeditora.com.br 

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

www.facebook.com/atenaeditora.com.br 



COVID 19:

SAÚDE E INTERDISCIPLINARIDADE

VOLUME II

www.atenaeditora.com.br 

contato@atenaeditora.com.br 

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

www.facebook.com/atenaeditora.com.br 