

Organizadores:

Dr. Anderson Antônio Mattos Martins, Dra. Claudriana Locatelli  
e Dra. Ivanete Schneider Hahn

# COVID-19

UM OLHAR INTERDISCIPLINAR SOBRE A GRANDE

# PANDEMIA

# DO SÉCULO XXI



Universidade Alto Vale do Rio do Peixe - UNIARP

## **COVID-19**

*UM OLHAR INTERDISCIPLINAR SOBRE A GRANDE PANDEMIA DO SÉCULO XXI*

V. 01 - Agosto/2020  
Caçador-SC

Covid-19: Um olhar interdisciplinar sobre a grande pandemia do século XXI	Caçador	V. 01 - p. 1-165	Agosto/2020
--	---------	------------------	-------------

**Reitor**

Prof. Dr. Anderson Antônio Mattos Martins

**Vice-Reitor Acadêmico e Vice-Reitor de Administração e Planejamento**

Prof. Dr. Jolmar Luis Hawerroth

**Pró-Reitor do Campus de Fraiburgo**

Me. Almir Granemann dos Reis

**Secretaria Geral**

Suzana Alves de Moraes Franco

**Secretaria Acadêmica**

Marissol Aparecida Zamboni

**Conselho Curador**

Alcir Irineu Bazanella

Carmem Lucia T. Fabiani

Alceu Zardo

Claudinei Bertotto

Davi Pulkow

Fernando C. Granemann Driessen

Gilberto Seleme

Henrique Luiz Basso

Ilton Paschoal Rotta

José Carlos Tombini

José Gaviolli

Leonir Antonio Tesser

Marlene Luhrs

Maurício Busato

Moacir José Salamoni

Neoberto Geraldo Balestrin

Nereu Baú

Salen B. H. Elmessane

Saulo Sperotto

Telmo Francisco da Silva

Victor Mandelli

Vitor Hugo Balvedi

Vitor Hugo Mombelli

**Conselho Fiscal**

Elias Colpini

Ivano João Bortolini

Luiz Henrique Grando Padilha

Maurício Carlos Grando

Reni Antonio Caramori

Terezinha Nunes Garcia

**Agecom - Agência de Comunicação e Marketing - Uniarp**

Coordenação: Juciele Marta Baldissarelli

Capa e Diagramação: Angela Faoro

Layout: Leonardo Passarin

**Conselho Editorial da Uniarp**

(Ediuniarp)

Editor-Chefe: Prof. Dr. Levi Hülse

**Membros**

Dr. Adelcio Machado dos Santos

Dr. Anderson Antônio Mattos Martins - Uniarp

Dr. André Trevisan - Uniarp

Dra. Cristina Keiko Yamaguchi - Uniarp

Dra. Ivanete Schneider Hahn - Uniarp

Dra. Rosana Claudio Silva Ogoshi - Uniarp

Dr. Joel Haroldo Baade - Uniarp

Dra. Marlene Zwierewicz - Uniarp

Dr. Ricielli Endrigo Ruppel da Rocha - Uniarp

Dr. Saturnino de la Torre - Universidad de Barcelona - ES

Dra. Maria Antònia Pujol Maura - Universidad de Barcelona - ES

Dr. Juan Miguel Gonzales Velasco - Universidad Mayor de San Andres - BO

**Revisão**

Ana Paula Carneiro Canalle

© 2020 - UNIARP

Todos os direitos reservados. A reprodução de qualquer parte da obra, por qualquer meio, sem autorização da editora, constitui na violação da LDA 9.610/98.

**Universidade do Alto Vale do Rio do Peixe - Uniarp Campus Caçador**

Rua Victor Baptista Adami, 800 - Centro - Caçador/SC

CEP: 89500-199

Tel.: (49) 3561-6200

**Universidade do Alto Vale do Rio do Peixe - Uniarp Campus Fraiburgo**

Rua Carlos Maester - nº - Centro - Fraiburgo/SC

CEP: 89580-000

Tel.: (49) 3561-6299

**ISBN:** 978-65-88205-00-6

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca da Universidade Alto Vale do Rio do Peixe – UNIARP – Caçador – SC.

---

C873C

Covid-19: um olhar interdisciplinar sobre a grande pandemia do século XXI. Universidade Alto Vale do Rio do Peixe - UNIARP. Programa de Mestrado Multidisciplinar. Organizadores: Anderson Antônio Mattos Martins; Claudriana Locatelli; Ivanete Schneider Hahn. Caçador, SC. EdUNIARP: 2020.

165p

1. Pandemia. 2. COVI-19. 3. Corona vírus. I. Martins, Anderson Antônio Mattos. II. Locatelli, Claudriana. III. Hahn, Ivanete Schneider. IV. Universidade Alto Vale do Rio do Peixe – UNIARP. V. TITULO.

---

CDD: 616.203



## SUMÁRIO

<b>APRESENTAÇÃO.....</b>	<b>05</b>
<b>CAPÍTULO 1 - Biologia estrutural, classificação, evolução, origem e resevatórios de Coronaviridae: uma revisão.....</b>	<b>07</b>
<b>CAPÍTULO 2 - Características da doença causada pelo novo Coronavírus - Covid-19 .....</b>	<b>19</b>
<b>CAPÍTULO 3 - Diagnóstico laboral do Covid-19.....</b>	<b>42</b>
<b>CAPÍTULO 4 - Opções de tratamento contra infecção pelo novo Coronavírus - “SARS-COV-2” .....</b>	<b>60</b>
<b>CAPÍTULO 5 - Vacinas em fase de estudo contra o novo Coronavírus - SARS-COV-2.....</b>	<b>93</b>
<b>CAPÍTULO 6 - Processo de infecção e de cura provocado pelo novo Coronavírus - Covid-19 - Relato de experiência .....</b>	<b>108</b>
<b>CAPÍTULO 7 - Estética e Cosmética: Sono e nutrição durante a pandemia do novo Coronavírus - “SARS-COV-2” .....</b>	<b>118</b>
<b>CAPÍTULO 8 - O protagonismo do enfermeiro no processo de trabalho em tempos de Covid-19 .....</b>	<b>132</b>
<b>CAPÍTULO 9 - Reflexos da Covid-19 no desempenho das empresas de Caçador/SC e o papel da criatividade dos empresários em momentos de crise ...</b>	<b>142</b>
<b>CAPÍTULO 10 - Tecnologia de impressão 3D para produção de face shields no município de Caçador/SC.....</b>	<b>155</b>



### APRESENTAÇÃO

Pandemia é um termo usado para uma determinada doença que, rapidamente, espalha-se por diversos continentes com transmissão contínua entre as pessoas, não sendo sua gravidade determinante, mas sim o seu poder de contágio e sua proliferação geográfica. As pandemias representam, desde a antiguidade, uma das maiores ameaças de calamidade universal causada por enfermidades infecciosas.

A primeira pandemia relatada foi a Peste de Justiniano, que ocorreu por volta de 541 d.C., provocada pela peste bubônica, transmitida através de pulgas em ratos contaminados. Acredita-se que essa pandemia durou mais de 200 anos e matou entre 500 mil a 1 milhão de pessoas apenas na Constantinopla. Em 1343, a peste bubônica, conhecida então como peste negra, assolou praticamente dois continentes: o asiático e o europeu, matando, aproximadamente, 200 milhões de pessoas.

O primeiro relato que se tem sobre gripe refere-se à chamada gripe Russa, que se espalhou por vários continentes, chegando até o Brasil. Ao todo, acredita-se que um milhão de pessoas morreram por conta de um subtipo da influenza A. Em 1918, a primeira pandemia de gripe causou milhões de mortes, promovendo impactos em diversas áreas. Essa foi a chamada gripe Espanhola, causada pelo vírus H1N1. Sem tratamento, combateu-se o H1N1 com quarentenas, higiene e alívio dos sintomas.

Em 1958, outro vírus influenza, o H2N2, provocou uma pandemia conhecida como gripe asiática, criando uma cultura de prevenção com o uso de máscaras em países da Ásia. Acredita-se que morreram de 1 milhão a 4 milhões de pessoas.

A pandemia da imunodeficiência humana adquirida (HIV) surgiu em 1981 e continua até os dias atuais. Ao longo desses anos, morreram, aproximadamente, 32 milhões de pessoas em todo mundo. Essa pandemia provocou várias mudanças comportamentais do ponto de vista sexual, principalmente, a disseminação do uso de preservativos. Embora as pesquisas encontrem-se avançadas, até o momento, não há uma cura ou uma vacina contra o HIV.

Entre os anos de 2009 e 2010, o vírus H1N1 provocou uma nova pandemia. A colaboração internacional foi fundamental no combate a esse vírus, pois, pela primeira vez, criou-se e distribuiu-se uma vacina ainda no primeiro ano de pandemia.

No dia 11 de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde declarou que o mundo passava a enfrentar uma nova pandemia causada pelo SARS-CoV-2, a COVID-19, que é a sigla de "doença de coronavírus 2019". Até a corrente data, 09/06/2020, o mundo conta com 6.931.000 de casos confirmados de COVID-19, com mais de 400 mil mortes. No Brasil, segundo informações do Ministério da Saúde (MS), para essa mesma data, o país registra 711.696 casos confirmados de COVID-19 e, dentre esses, registram-se 37.359 óbitos confirmados.



Os CoVs se tornaram um dos principais patógenos envolvidos em surtos emergentes de doenças das vias respiratórias. Por razões, para as quais, ainda, não se têm explicação concreta, esses vírus podem atravessar barreiras entre espécies e causar, em humanos, doenças que variam desde o resfriado até a Síndromes Respiratórias Agudas Graves (SARS) e a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS). Os CoVs já assolaram a população em outros tempos, mas a taxa de transmissibilidade do SARS-CoV-2 mostra-se superior aos demais, causando devastadores impactos sociais e econômicos.

Para evitar mais impactos, buscou-se por uma solução rápida a fim de atuar na prevenção e no tratamento dessa pandemia. Embora as pesquisas encontrem-se avançadas, até o momento desta publicação, não há tratamento nem vacinas contra a COVID-19. A falta de tratamento e de vacinas está levando a população mundial ao isolamento social, o qual foi decretado em, praticamente, todos os países. O isolamento social e a quarentena parecem ser as melhores formas de prevenção contra a COVID-19 até descobrirem um tratamento eficaz e vacinas que possam imunizar a população.

No entanto, isso vem trazendo inúmeras complicações na área social e econômica, sobretudo o aumento do desemprego e de mudanças comportamentais das empresas que se viram forçadas a realizar o *home office*. Associando-se a isso, verificam-se problemas na saúde pública devido à falta de leitos nos hospitais, além de profissionais esgotados pela alta demanda de trabalho.

Nesse contexto, os docentes do Programa de Pós-Graduação em Desenvolvimento e Sociedade da Universidade Alto Vale do Rio do Peixe (Uniarp) buscaram textos, artigos e relatos no intuito de contribuir com a sociedade no esclarecimento sobre diversos aspectos associados à pandemia da COVID-19.

Os textos apresentados, ao longo desta obra, versam sobre a biologia viral, destacando-se o SARS-CoV-2, as características da doença COVID-19, assim como as formas de diagnóstico, os tratamentos e as vacinas em estudo, além do processo de recuperação da doença através de um relato de experiência. Outros pontos abordados referem-se às mudanças em época de isolamento social e de quarentena sob um olhar das áreas de estética e de nutrição, além da importância do profissional enfermeiro em épocas de pandemia, os reflexos da COVID-19 no desempenho das empresas e a importância de máscaras na prevenção da doença.

Claudriana Locatelli  
Doutora em Farmácia  
Pesquisadora e Professora na área de Ciências da Saúde



## CAPÍTULO 1

### BIOLOGIA ESTRUTURAL, CLASSIFICAÇÃO, EVOLUÇÃO, ORIGEM E RESERVATÓRIOS DE CORONAVIRIDAE: UMA REVISÃO

**PALAVRAS-CHAVE:** Coronaviridae. SARS-CoV-2. Aspetos Biológicos.

#### INTRODUÇÃO: CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS VÍRUS

Os vírus (do latim “vírus” = veneno ou toxina) são pequenos agentes infecciosos que transitam entre o limiar do que se pode chamar de “seres vivos”. Apresentam tamanho pequenos, (20 a 400 nanômetros de diâmetro), embora alguns, como o Ebolavírus, possam ser quase três vezes maior do que as algumas bactérias. Apresentam constituição relativamente simples, sendo compostos por genoma constituído por uma ou por várias moléculas de ácidos nucleicos, que pode ser o ácido desoxirribonucleico (DNA) ou o ácido Ribonucleico (RNA) (LOPES; ROSSO, 2010).

Uma das principais diferenças entre os vírus e os seres vivos é o fato de esses agentes infecciosos poderem utilizar tanto DNA quanto RNA para armazenar informação genética enquanto os seres vivos utilizam apenas DNA para fazê-lo.

Esse material genético viral está envolvido por um invólucro proteico, chamado cápside, que varia em relação à forma, sendo algumas estruturas geométricas regulares enquanto outras podem ser espirais ou, ainda, possuir uma cabeça e uma cauda. Além da cápside, alguns vírus possuem um invólucro externo formado por uma bicamada fosfolipídica com diversas proteínas de membrana que facilitam sua entrada na célula hospedeira, como, por exemplo, o vírus HIV (LOPES; ROSSO, 2010).

Outras características que diferenciam os vírus dos seres vivos é que aqueles não apresentam organização celular (a cápside proteica é exemplo disso), não possuem organelas celulares, não são capazes de metabolizar alimentos para produzir energia, não são capazes de crescer ou de se reproduzir sem utilizar a maquinaria de síntese de proteínas de uma célula hospedeira, sendo, por isso, chamados de parasitas intracelulares obrigatórios. Cabe ressaltar a existência de uma longa discussão no meio acadêmico sobre o fato de os vírus serem ou não seres vivos, pois alguns autores citam os vírus como

**André Trevisan<sup>1</sup>**

1 Doutor. Universidade Alto Vale do Rio do Peixe (UNIARP).  
E-mail:  
andre.trevisan@uniarp.edu.br

**Ricelli Endrigo Ruppel da Rocha<sup>2</sup>**

2 Ricelli Endrigo Ruppel da Rocha. Doutor. Universidade Alto Vale do Rio do Peixe. E-mail:  
ricellie@uniarp.edu.br

**Sarah Cristina Marsoco<sup>3</sup>**

3 Sarah Cristina Chiesa Massoco. Mestranda. Universidade Alto Vale do Rio do Peixe (UNIARP). E-mail:  
sarahmassoco@gmail.com

**Eduardo Bortolon Ribas<sup>4</sup>**

4 Eduardo Bortolon Ribas. Mestrando. Universidade Alto Vale do Rio do Peixe (UNIARP). E-mail:  
eduardobortolonribas@gmail.com



entidades na fronteira entre matéria inanimada e viva (NASIR; KIM; CAETANO-ANOLLÉS, 2012).

Conforme os mecanismos de síntese viral de RNA mensageiro (RNAm), genoma viral e replicação de DNA, é possível agrupar os vírus em sete classes ou subclasses distintas, como se pode observar no Quadro 01 (MADIGAN et al., 2004). Os genomas virais podem se organizar de vários modos diferentes: em círculos (Hepatite B), linear (HIV) ou, até mesmo, composto por vários segmentos lineares (Influenza). Da mesma forma, essas diferentes formas podem aparecer independentemente do tipo de ácido nucleico presente no interior da cápside (vale lembrar que, nos seres vivos, o DNA sempre apresenta fita dupla em alfa-hélice e o RNA fita simples) (MADIGAN et al., 2004).

A taxonomia (ciência que lida com a descrição, nomenclatura e classificação) dos vírus foi recentemente alterada pelo *International Committee on Taxonomy of Viruses*. Entre o período de 1991 a 2017, esse comitê reconheceu um sistema com cinco níveis ou ranks hierárquicos de classificação similar ao tradicional sistema lineano de classificação utilizado para os seres vivos, como animais e plantas, partindo da espécie, gênero, subfamília, família e ordem. No entanto, o atual sistema de classificação dos vírus enfatiza aspectos moleculares dos vírus, tornando possível a verificação de relações evolutivas entre vírus de famílias distamente relacionadas (ICTV, 2020a).

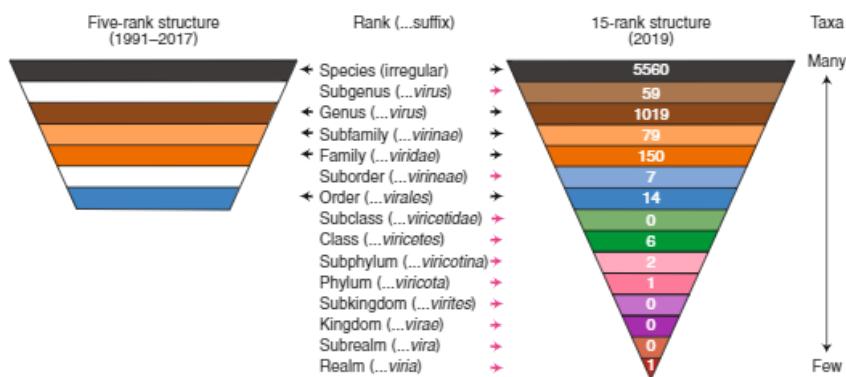
**Quadro 01:** Classificação dos vírus conforme Madigan et al., 2004

CLASSE	DESCRÍÇÃO
Classe I	Vírus de DNA de cadeia dupla (dsDNA) = Capazes de construir diretamente seu RNAm e utilizá-lo na síntese proteica. Ex: Adenovírus, Herpesvírus, Poxvírus.
Classe II	Vírus de DNA de cadeia simples (ssDNA) = podem ser subdivididos em vírus de DNA de cadeia simples positiva ou negativa. Utilizam um intermediário de dsDNA para produzir seu RNAm. Ex: Parvovírus.
Classe III	Vírus de RNA de cadeia dupla (dsRNA). Capazes de produzir diretamente seu RNAm utilizado na síntese proteica. Ex: Reovírus.
Classe IV	Vírus de RNA de cadeia simples positivo [(+ssRNA)]. Vírus com cadeia de RNA no mesmo sentido que o RNAm, portanto funcionam como essa última molécula. Ex: Picornavírus, Togavírus.
Classe V	Vírus de RNA de cadeia simples negativo [(-ssRNA)]. Vírus com cadeia de RNA complementar ao RNAm precisam, portanto, ser copiados no RNAm para que a síntese proteica possa seguir. Ex: Orthomyxovírus, Rhabdovírus.
Classe VI	Vírus de RNA de cadeia simples com intermediário de dsDNA. Vírus que utilizam a enzima transcriptase reversa para formar uma molécula de DNA para ser transcrita pelas enzimas do hospedeiro. Ex: Retrovírus
Classe VII	Vírus de DNA de cadeia dupla (ssDNA) com intermediário de RNA na replicação. Ex: <i>Hepadnaviridae</i>



A atual proposta do *International Committee on Taxonomy of Viruses* inclui a separação dos vírus em 15 níveis hierárquicos (Figura 01), sendo oito principais ou primários e sete derivativos ou secundários. Os oito níveis taxonômicos principais incluem quatro dos que já estavam sendo utilizados até 2017 (ordem, família, gênero e espécie) e quatro novos (domínio, reino, filo e classe) (ICTV, 2020a). Vale ressaltar que as classes de vírus não são as mesmas citadas anteriormente, pois não refletem as relações de parentes evolutivo entre os diferentes grupos de vírus, embora essa classificação ainda possa ser utilizada para fins didáticos.

**Figura 1:** Comparação entre o sistema de 5 e 15 categorias taxonômicas proposta para os vírus. Extraído de ICTV (2020b)



Atualmente o *International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV, 2020b) reconhece quatro domínios, nove reinos, 16 filos, dois subfilos, 36 classes, 55 ordens oito subordens, 168 famílias, 103 subfamílias, 1421 gêneros, 68 subgêneros e 6590 espécies de vírus.

## EVOLUÇÃO DOS VÍRUS

Os vírus, usualmente, representam um problema em estudos de evolução aplicada em função de suas características biológicas, em especial pelo fato de sempre necessitarem de um hospedeiro para replicação e para propagação de partículas virais. Essas entidades, geralmente, integram-se facilmente aos genomas celulares, enriquecendo o repositório genético de muitos animais, plantas e fungos. Também, são responsáveis por muitas doenças e apresentam significativa importância econômica e biológica (GRIFFITHS, 2001).

Apesar de sua importância, quantidade e diversidade de formas, os vírus são, frequentemente, excluídos de estudos filogenéticos. Muitos cientistas justificam essa exclusão baseando-se em fatos de que os vírus apresentam tamanho muito diminuto, possuem natureza exclusivamente parasita, não



possuem qualquer tipo de atividade metabólica e são incapazes de se autorreplicarem fora de uma célula hospedeira (MOREIRA; LÓPEZ-GARCÍA, 2009).

Historicamente, os principais aspectos relativos à origem e à evolução inicial dos vírus apresentam um arcabouço teórico e filosófico em vez de dados moleculares. De modo geral, apresentam três teorias para a explicação da origem dos vírus. A hipótese dos vírus primordial ou “vírus primeiro” afirma que os vírus surgiram anteriormente em relação às demais células e tiveram papel importante na evolução da vida celular. Essa teoria baseia-se na observação de que uma grande proporção dos genomas virais relaciona-se a sequências genéticas que não apresentam homólogos em células vivas, essa especificidade das sequências genéticas virais sustenta essa teoria (KOONIN et al., 2006; 2009). A principal crítica a esta teoria está no fato de todos os vírus atuais conhecidos necessitarem de uma célula para se replicar, portanto, seria sensato pensar que os vírus não surgiram sem haver um meio para isso.

Alternativamente à hipótese do vírus primordial, surgiu a ideia de que os vírus poderiam ser formas reduzidas de parasitas intracelulares (BÂNDEA, 1983). Essa ideia está suportada pela descoberta de vírus “gigantes” (LA SCOLA et al., 2003; ARSLAN et al., 2011) com padrões genômicos e físicos similares ao de bactérias parasitas. E, por fim, uma terceira hipótese para a origem dos vírus, argumenta-se que faziam parte do genoma das células e teriam escapado ao seu controle e, posteriormente, evoluíram através da Transferência Horizontal de Genes (THG - mecanismo em que uma célula transmite seu material genético para uma célula que não é sua descendente). Essa hipótese é fundamentada na ideia de que a THG é um dos principais mecanismos de evolução dos genomas virais, porém a teoria falha em explicar a presença de estruturas exclusivas dos vírus, ou seja, que não estão presentes nas células (FORTERRE, 2006; KOONIN et al., 2009; ABROI; GOUGH, 2011).

## ASPECTOS GERAIS DA BIOLOGIA DE CORONAVÍRUS

Os coronavírus estão classificados dentro da ordem *Nidovirales* e da família *Coronaviridae*, que compreende, atualmente, cinco gêneros (*Alphalotovirus*, *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Deltacoronavirus* e *Gammacoronavirus*) e, aproximadamente, 50 espécies conhecidas (ICTV, 2020b). Similaridades genéticas, em especial do gene da polimerase responsável pela geração de proteínas do complexo replicase, sugerem que os vírus dessa ordem e, consequentemente, dos gêneros evoluíram de um ancestral em comum (DE VRIES et al., 1997).

Essa família de vírus é capaz de infectar, além de humanos, uma grande variedade de outros hospedeiros como outros mamíferos (camundongos, ratos, suínos, cães, felinos, coelhos, equinos, bovinos, cetáceos e morcegos) e aves (galinhas, perus, faisões, patos, entre outros). Quando infecta o hospedeiro, os vírus dessa família causam uma série de doenças



respiratórias, entéricas, hepáticas e do sistema nervoso central (JONASSEN et al., 2005; MIHINDUKALASURIYA et al., 2008; WOO et al., 2009a, b; WOO et al., 2012).

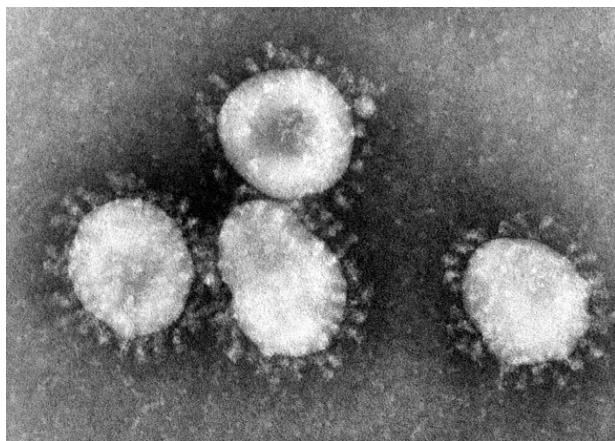
Essa grande variabilidade de hospedeiros infectados por *Coronaviridae* pode dar-se devido à sua elevada taxa de recombinação que ocorre em virtude de seu mecanismo de replicação. Esse fato, aliado à alta frequência de mutações, tamanho do genoma (maior entre os vírus de RNA), faz com que os vírus dessa família tenham grande adaptação a novos hospedeiros e nichos ecológicos (WOO et al., 2006; WOO et al., 2009a). Cabe ressaltar que a antigenicidade (capacidade de formação de anticorpos), as características clínicas e a severidade das doenças, de igual forma, são fortemente afetadas por essa condição (DOMINGUEZ et al., 2012).

### ESTRUTURA GERAL E GENOMA DOS CORONAVIDAE

Os coronavírus tem seu nome originado na presença de projeções em seu envelope lipoproteico (Figura 02), ou melhor, são geralmente esféricos com tamanho variando entre 100 e 160 nm. Essas proteínas do envelope conferem aos vírus dessa família características como capacidade de infecção, virulência e variabilidade morfológica (WEIS; NAVAS-MARTIN, 2005; GÓES, 2012).

As espículas características dos coronavírus compõem-se por glicoproteínas S (*Spike*) (Figura 03) responsáveis pela ligação do vírus aos receptores celulares do hospedeiro, sendo fundamentais no processo de fusão do envelope viral à membrana celular. A ocorrência de mutações pode ter forte influência na capacidade dos vírus em eventos de cruzamentos de barreiras inter-espécies ou ainda podem favorecer interações adicionais com o hospedeiro (LAI et al., 2007; CHAN et al., 2009; GÓES, 2012).

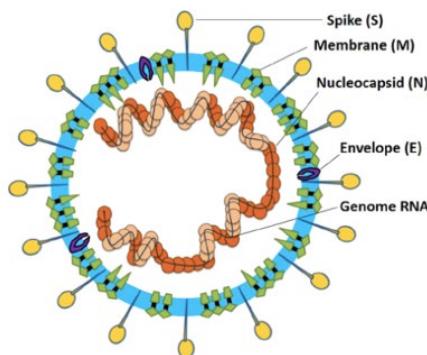
**Figura 2:** Microscopia por coloração negativa de coronavírus HCov-OC43 (amplificado 90.000x). Setas brancas indicam as glicoproteínas S (*Spike*). Fonte: Norkin, 2010





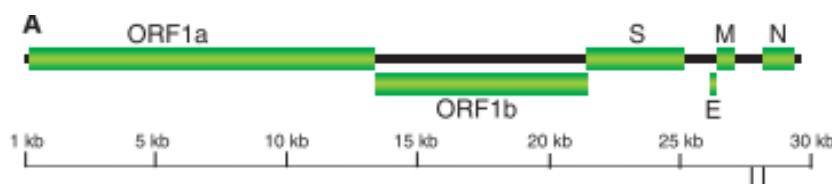
Outras estruturas importantes presentes nos coronavírus incluem a glicoproteína Hemaglutinina – Esterase (HE), presente em apenas alguns *Betacoronavirus*. Essa glicoproteína pode atuar incrementando a capacidade de virulência, aumentando a adsorção, inserção ou liberação de vírions (formas exeternas à célula dos vírus) na membrana celular. A glicoproteína M tem função no arranjo da partícula viral, podendo atuar na ligação do vírus ao complexo do Golgi no interior da célula. Por fim, a fosfoproteína N possui intensa conexão ao RNA genômico viral, compondo o nucleocapsídeo através do envolvimento do RNA de fita simples. Além disso, esse componente, ainda, interage com as proteínas M, facilitando a incorporação do nucleocapsídeo nas partículas virais (LAI et al., 2007; GÓES, 2012).

**Figura 3:** Representação das proteínas estruturais dos coronavírus: glicoproteínas S (Spike); HE (hemaglutinina – esterase); M (glicoproteína de membrana) e a proteína E (membrana). Fonte: Li et al., 2020



De modo geral, o genoma desse grupo de vírus é composto por um RNA de fita simples (ssRNA), não segmentado e de polaridade positiva, sendo o maior genoma conhecido entre os vírus de ssRNA com aproximadamente 27 a 31,5 kpb (milhares de pares de bases). Geralmente, apresentam organização genômica bastante similar, na qual 2/3 da posição 5' do genoma contém dois ORFs (*open reading frames*), regiões codificadoras de proteínas não estruturais, porém importantes à replicação do RNA e no 1/3 restante do genoma da posição 3' encontram-se os genes de codificação das proteínas estruturais do vírus, “Spike” (S), do envelope (E), membrana (M) e do nucleocapsídeo (N). Cabe ressaltar que o gene da hemaglutinina esterase (HE) dos *Betacoronavirus* está presente após o gene S (GUAN et al., 2003; SAWIKI et al., 2007; GÓES, 2012).

**Figura 4:** Estrutura genômica geral dos coronavírus. Extraído de Guan et al., 2003





### ASPECTOS RELACIONADOS À ORIGEM E AOS RESERVATÓRIOS NATURAIS DE CORONAVIRIDAE

O reservatório natural de um determinado agente patogênico é definido como uma espécie de um hospedeiro de outra espécie que abriga o agente causador ou etiológico de uma determinada doença e o elimina para o exterior com capacidade infectante. Ou seja, o reservatório, geralmente, não é afetado pelo agente patogênico que abriga, embora, na literatura, seja citada a existência de casos nos quais a espécie reservatório apresenta sintomas da doença (ÁVILA-PIRES, 1989). Como exemplos de reservatórios naturais, no Brasil, podem-se citar o *Aedes aegypti*, reservatório do vírus da dengue, e o Barbeiro, reservatório natural do *Trypanosoma cruzi*. Vale ressaltar que seres humanos, de modo semelhante, podem ser considerados reservatórios naturais de várias doenças, dentre os exemplos que se podem citar estão a poliomielite, varíola, sarampo, além de algumas doenças sexualmente transmissíveis.

Os vírus da família Coronaviridae, especialmente os *Betacoronavirus* e *Alfacoronavirus*, são conhecidos por apresentarem reservatórios em aves e em mamíferos e muitos deles podem infectar humanos como a SARS-CoV, SARS-CoV-2, 229E, HKU1, NL63, OC43 e a MERS-CoV. Dentre esses exemplos de coronavírus altamente patogênicos, a MERS e a SARS merecem destaque por sua origem relacionada a morcegos (CUI et al., 2019; FORNI et al., 2017).

No dia 12 de março de 2003, a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou um alerta global sobre a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS – do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome*), uma pneumonia atípica grave, altamente infecciosa e sem etiologia confirmada. Os primeiros casos foram registrados em Gunagdong (China), espalhando-se para todo o sudeste asiático e outros continentes em pouco tempo. Apenas algumas semanas depois, laboratórios norte-americanos e, na sequência, alemães e asiáticos conseguiram isolar o provável agente causador dessa doença, o SARS-CoV (OMS, 2003).

No entanto, a origem desse novo vírus permanecia desconhecida. Algumas investigações posteriores mostram a presença de cepas de SARS-CoV em civetas que foram transmitidas para morcegos-ferradura e, na sequência, para humanos (WANG et al., 2004; SONG et al., 2005). As civetas são mamíferos pequenos, magros e de atividade noturna nativo da Ásia e da África tropicais. Esses vírus se relacionam filogeneticamente a SARS-CoV de morcegos da China, Europa, e sudeste da Ásia e África (CUI et al., 2019; LAU et al., 2005; HU et al., 2017). Quando comparadas as sequências encontradas em morcegos com as encontradas em humanos, é possível observar pequenas variações na região *s* e *orf* (CUI et al., 2019; HU et al., 2017).

Já a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS – do inglês *Middle East Respiratory Syndrome*) possui como agente etiológico um *Betacoronavirus* também denominado EMC/2012 de RNA de cadeia simples. Essa doença teve seus primeiros casos registrados em 2012 após o sequenciamento do genoma de um vírus isolado de amostras de escarro de pacientes que ficaram doentes em um surto no mesmo ano. Já em 2014, relataram-se casos de MERS-CoV em



vários países do Oriente Médio como Arábia Saudita, Malásia, Jordânia, Qatar, Emirados Árabes Unidos, Tunísia e Filipinas. O número de casos chegou a 238, com 92 óbitos (ZUMLA et al., 2015).

O MERS-CoV é, da mesma forma, um *Betacoronavirus*, derivado de morcegos (LAU, et al., 2018). Porém, posteriormente, verificou-se que camelos possuíam anticorpos para esse vírus, provavelmente esses animais estiveram associados à origem da transmissão para seres humanos, embora se desconheça exatamente como se deu essa transmissão (ZUMLA et al., 2015). Até 2017, menos de 2000 casos haviam sido registrados, porém cerca de 36% dos casos diagnosticados resultaram em morte (OMS, 2017).

Durante o mês de dezembro de 2019, registraram-se grupos de pacientes com uma pneumonia atípica por autoridades públicas de saúde na província de Wuhan, China. Em 31 de dezembro desse mesmo ano, uma investigação epidemiológica do Centro Chinês para Prevenção e Controle de Doenças (CDC) ligou esses pacientes a um mercado atacadista de frutos do mar e de animais úmidos. Logo após, identificou-se o agente responsável por essa pneumonia atípica como sendo um coronavírus, o SARS-CoV-2, que causou sua primeira fatalidade em janeiro de 2020 (SARRIS; KAVANAGH, 2019). Nos primeiros seis meses, registraram-se vários casos em 37 países, incluindo Japão, Estados Unidos e Coreia do Sul e, em sequência, a infecção se espalhou pelo globo com centenas de milhares de casos confirmados.

Apesar do grande esforço para se determinar a origem dessa doença, sua fonte animal permanece sob debate. A sequência genômica da SARS-CoV-2 exibe alta semelhança com dois morcegos, reservatórios de coronavírus (bat-SLCoVZC45 e bat-SL-CoVZXC21). Da mesma forma, análises filogenéticas revelaram diferenças genéticas significativas em relação a SARS-CoV e MERS-CoV. Estudos posteriores, também, revelaram que o SARC-CoV e o SARS-CoV-2 apresentam diversas similaridades em relação às ligações de receptores e de proteases (cerca de 96% de similaridade) (PARASKEVIS et al., 2020).

Essas evidências sugerem que morcegos, de igual modo, são a fonte de origem desse vírus, porém algum animal vendido no mercado de Wuhan pode ter representado um hospedeiro intermediário, facilitando a infecção desse vírus em humanos (ZHOU et al., 2020; WU et al., 2020). Atualmente, acredita-se que pangolins possam ter funcionado como esse reservatório intermediário entre morcegos e humanos (OMS, 2020).

## CONSIDERAÇÕE FINAIS

Os vírus são entidades que habitam a fronteira da vida. Suas características morfológicas e mecanismos específicos de replicação garantem a singularidade desses seres. Além disso, apresentam grande interesse médico e econômico, podendo ser os agentes etiológicos de várias doenças, tendo, inclusive, a capacidade de transmissão horizontal, ou seja, entre diferentes espécies. Essas transmissões horizontais fazem com que, eventualmente, vírus



presentes em reservatórios naturais atinjam o ser humano, causando doenças graves como a SARS, MERS e, atualmente, a Covid-19.

O entendimento de aspectos básicos da biologia dessas entidades, sua transmissão, reservatórios e demais aspectos epidemiológicos são fundamentais para a condução de políticas públicas de saúde durante epidemias e pandemias em curso, além de servirem de base para tomada de medidas preventivas em futuros cenários epidêmicos. Da mesma forma, em tempo de popularização de redes e de mídias sociais e, consequentemente, a proliferação de *fake news*, a disponibilização de informações de cunho científico de fácil acesso é fundamental para informar à população sobre as causas, as consequências e a prevenção de doenças epidêmicas, como a Covid-19.

## REFERÊNCIAS

- ABROI, A; GOUGH, J. Are viruses a source of new protein folds for organisms? Virosphere structure space and evolution. **Bioessays**, v. 33, p. 626-35, 2011.
- ARSLAN, D; LEGENDRE, M; SELTZER, V; ABERGEL, C; CLAVERIE, J. M. Distant Mimivirus relative with a larger genome highlights the fundamental features of Megaviridae. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 108, p.17486-17491, 2011.
- ÁVILA-PIRES, F. Zoonoses: hospedeiros e reservatórios. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 5, n. 1, p. 82-97, 1989.
- BANDEA, C. I. The origin and evolution of viruses as molecular organisms. **Nature proceedings**, 2009.
- CHAN, C. M. et al. Identification of major incompatibility complex class I C molecules as an attachment factor that facilitates coronavirus HKU1 spike-mediated infection. **Virology**, v. 83, n. 2, p. 1026-1035, 2009.
- CUI, J. et al. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. **Nature Reviews Microbiology**, v. 17, p. 181–192, 2019.
- DE VRIES, A. A. F. et al. The genome organization of Nidovirales: Similarities and differences between Arteri-, Toro- and Coronaviruses. **Seminars in Virology**, v. 8, p. 33-47, 1997.
- DOMINGUEZ, S. R. et al. Genomic analysis of 16 Colorado Human NL63 Coronaviruses Identifies a new genotype, high sequence diversity in the N-terminal domain of the spike gene, and evidence of recombination. **Journal of Gene Virology**, v. 93, n. 11, p. 2387-2398, 2012.
- FORNI, D et al. Molecular evolution of human coronavirus genomes. **Trends in Microbiology**, v. 25, p.35-48, 2017.



FORTERRE, P. The origin of viruses and their possible roles in major evolutionary transitions. *Virus Research*, v. 117, p. 5-16, 2006.

GÓES, Luiz Gustavo Bentim. Caracterização molecular de coronavírus humano – HCoV, circulantes no município de São Paulo, Brasil. **Tese de Doutorado**. São Paulo, 59 p., 2012.

GRIFFITHS, D. J. Endogenous retroviruses in the human genome sequence. *Genome Biology*, v. 2, n. 6, p. 1017.1-1017.5, 2001.

GUAN, Y. et al. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. *Science*, v. 80, n. 302, p. 276-278, 2020.

HU, B. et al. Discovery of a rich gene pool of bat SARS-related coronaviruses provides new insights into the origin of SARS coronavirus. *PLoS Pathogens*, v. 13, n. 11, e1006698, 2017.

INTERNATIONAL COMMITTEE ON TAXONOMY OF VIRUSES EXECUTIVE COMMITTEE (ICTV). The new scope of virus taxonomy: partitioning of virosphere into 15 hierarchical ranks. *Nature Microbiology*, v. 5, p. 558-674, 2020.

INTERNET (ICTV, 2020b). **International Committee on Taxonomy of Viruses Executive Committee**. Taxonomic information. Disponível em: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>. Acesso em: 08/06/2020.

JONASSEN, C. M. et al. Molecular identification and characterization of novel coronavirus infecting graylag geese (*Anser anser*), feral pigeons (*Columba livia*) and mallards (*Anas platyrhynchos*). *Journal of Virology*, v. 86, p. 1597-1607, 2005.

KOONIN, E. V. et al. The ancient Virus World and evolution of cells. *Biology Direct*, v. 1, n. 29, PMID: 16984643, 2006.

KOONIN, E. V.; SENKEVICH, T. G; DOLJA, V. V. Compelling reasons why viruses are relevant for the origin of cells. *Nature Reviews Microbiology*, v. 7, n. 615, 2009.

LA SCOLA, B. et al. A giant virus in amoebae. *Science*, v. 299, 2003.

LAI, M. M. **Fields Virology**. 5 ed. Philadelphia. Lippincott Willians & Willians. p. 1306-1335, 2007.

LAU, S. K. P. et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 102, p. 14040-14045, 2005.

LAU, S. K. P. et al. Receptor usage of a novel bat lineage c betacoronavirus reveals evolution of Middle East respiratory syndrome-related coronavirus spike proteins for human dipeptidyl peptidase 4 binding. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 218, p.197-207, 2018.

LOPES, S.; ROSSO, S. **Biologia**. São Paulo: Saraiva, 2010.



MADIGAN, et al. **Microbiologia de Brock**. New Jersey: Prentice-Hall, 2004.

MIHINDUKULASURIYA, K. U. et al. Identification of a novel coronavirus from a beluga whale by using panviral microarray. **Journal of Virology**, v. 82, n. 10, p. 5084-5088, 2008.

MOREIRA, D; LÓPEZ-GARCÍA, P. Comment on "The 1.2-megabase genome sequence of Mimivirus". **Science**, v. 308, p.1114, 2005

NASIR, A; KIM, K. M; CAETANO-ANOLLES, G. Giant viruses coexisted with cellular ancestors and represent a distinct supergroup along with superkingdoms Archea, Bacteria and Eukarya. **Evolutionary Biology**, v. 12, n. 156, 2012.

NORKIN, L. C. **Virology: Molecular Biology and Pathogenesis**. 1 ed. Washington DC. American Society for Microbiology Press: p-235-260, 2010.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **OMS issues a global alert about cases of atypical pneumonia**, 2003.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV)**. World Health Organization. Consultado em 10 de abril de 2017.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Surveillance case definitions for human infection with novel coronavirus (nCoV): interim guidance**, v1, January 2020 (Relatório). World Health Organization, 2020.

PARASKEVIS, D. et al. Full-genome evolutionary analysis of the novel corona virus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent combination event. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 79, 2020.

SARRIS, J; KAVANAGH, D. J. Kava and St. John's Wort: current evidence for use in mood and anxiety disorders. **Journal of Alternative and Complementary Medicine**, v. 15, p. 827-836, 2009.

SONG, H. D. Cross-host evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus in palm civet and human. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 102, p. 2430-2435, 2005.

ZHOU, P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature**, v. 579, p. 270-273, 2020.

ZUMLA A. et al. Coronaviruses-drug discovery and therapeutic options. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 15, p. 327-347, 2016.

WANG, M. et al. Analysis on the risk factors of severe acute respiratory syndromes coronavirus infection in workers from animal markets. **Zhonghua liu xing bing xue za zhi= Zhonghua liuxingbingxue zazhi**. v. 25, p. 503-505, 2004.

WEIS, S. R; NAVAS-MARTIN, S. Coronavirus pathogenesis and the emerging phatogen severe acute respiratory syndrome coronavirus. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v. 69, p. 635-664, 2005.



WOO, P. C. et al. Molecular diversity of coronaviruses in bats. **Virology**, v. 351, n. 1, p. 180-187, 2006.

WOO, P. C. et al. Coronavirus diversity, phylogeny and interspecies jumping. **Experimental Biology and Medicine**, v. 234, n. 10, p. 1117-1127, 2009a.

WOO, P. C. et al. More and more coronaviruses: Human coronavirus HKU1. **Viruses**, v. 1, p. 57-71, 2009b.

WOO, P. C. et al. Discovery of seven novel mammalian and avian coronaviruses in the genus *Deltacoronavirus* supports bat coronaviruses as the gene source of *Alphacoronavirus* and *Betacoronavirus* and avian coronavirus as the gene source of *Gamacoronavirus* and *Deltacoronavirus*. **Journal of Virology**, v. 86, p. 3995-4008, 2012.

WU, A. et al. Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. **Cell Host and Microbe**, v. 27, n. 3, p. 1-4, 2020.



## CAPÍTULO 2

### CARACTERÍSTICAS DA DOENÇA CAUSADA PELO NOVO CORONAVÍRUS - COVID-19

**PALAVRAS-CHAVE:** Coronavírus. SARS-CoV-2. COVID-19. Síndrome Respiratória Aguda Grave. Pandemia.

#### INTRODUÇÃO

**Talize Foppa<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Mestre em Farmácia – UFSC, professora da UNIARP. talize@uniarp.edu.br

**Aline Aparecida Foppa<sup>2</sup>**

<sup>2</sup> Mestre em Assistência Farmacêutica – UFSC, doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica pela UFMG. aline.foppa@ufsc.br

A COVID-19 (Coronavirus Disease - 2019), causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), teve seu primeiro caso confirmado em dezembro de 2019, na China, e, desde então, tem colocado o mundo em alerta com ações contra a sua disseminação. O SARS-CoV-2 pertence a um gênero de vírus (CoVs) que já assolou a população em tempos anteriores, porém com uma taxa de transmissibilidade inferior, não gerando impactos sociais e econômicos tão devastadores como vistos na atual pandemia.

Dentre os muitos aspectos, este capítulo procura esclarecer, com base nos estudos já publicados, como essa doença se desenvolve no organismo humano, suas relações com os hospedeiros e com o sistema imune, fatores de risco e precauções para o combate à disseminação.

#### RETROSPECTIVA

Em dezembro de 2019, autoridades de saúde da China alertaram a Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre a ocorrência de vários casos de pneumonia grave, sem etiologia conhecida, na cidade de Wuhan, província chinesa de Hubei. Os primeiros pacientes tratados, em 8 de dezembro de 2019, eram trabalhadores de um mercado de frutos do mar e moradores daquela região. No dia 7 de janeiro de 2020, um “novo coronavírus” - abreviado como nCoV pela OMS - foi sequenciado na amostra de um desses pacientes e identificado como causador da Síndrome Respiratória Severa Aguda (SARS-CoV-2), a qual foi denominada como COVID-19 (HARAPAN et al., 2020; WANG et al., 2020).

**Figura 1:** Distribuição da doença quando foi considerada como Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional pela Organização Mundial da Saúde (OMS)

# Covid-19:

Um olhar interdisciplinar sobre a grande pandemia do século XXI



Fonte: [pt.vecteezy.com/](http://pt.vecteezy.com/)

Em 30 de janeiro de 2020, já se registravam 7736 infectados e 12.167 casos suspeitos de Covid-19 na China, e 82 casos confirmados em outros 18 países (figura 1). Esse cenário culminou na declaração, pela OMS, da SARS-CoV-2 como emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) – mais alto nível de alerta da Organização, conforme previsto no Regulamento Sanitário Internacional (HARAPAN et al., 2020; WHO, 2020).

É a sexta vez na história que um alerta dessa natureza ocorre, sendo as outras (OPAS, 2020):

- ✓ pandemia de H1N1 - 25 de abril de 2009;
- ✓ disseminação internacional de poliovírus - 5 de maio de 2014;
- ✓ surto de ebola na África Ocidental - 8 agosto de 2014;
- ✓ epidemia de zika e aumento de casos de microcefalia e outras malformações congênitas – 1º de fevereiro de 2016;
- ✓ surto do ebola na República Democrática do Congo - 18 maio de 2018.

Em 19 de fevereiro de 2020, relatou-se o primeiro caso de COVID-19 no Irã, em Qom, uma cidade Sagrada do Xiismo. Esse local recebe fiéis de várias localidades, e a aglomeração de centenas de pessoas fez com que o vírus se espalhasse rapidamente entre o país e as regiões vizinhas, tornando-se o epicentro da doença fora da região de origem da epidemia (WHO, 2020a).

A Itália apresentou o primeiro caso de COVID-19 no dia 21 de fevereiro de 2020 com o rápido aumento de casos confirmados. Diante dessa situação, a OMS e o Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças (CEPDC) estabeleceram mecanismos preventivos e de controle de disseminação da doença a fim de garantir um suporte técnico na detecção de casos, de forma a minimizar a propagação do vírus, além de conscientizar a população. No dia 24



de fevereiro, notificaram-se 124 casos confirmados, com duas mortes, e, três semanas depois, 27.980 casos confirmados, com 2.503 mortes (WHO, 2020b).

Em 3 de fevereiro de 2020, antes da notificação do primeiro caso em seu território, o Brasil declarou Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN), por meio da Portaria nº 188, publicada no Diário Oficial da União (DOU), em 4 de fevereiro de 2020, a qual possibilitou que os Estados Federativos empregassem, urgentemente, medidas de prevenção, de controle e de contenção de riscos, danos e agravos à saúde pública (BRASIL, 2020a; DINIZ et al., 2020).

No dia 26 de fevereiro, notificou-se o primeiro caso de COVID-19 no Brasil, na cidade de São Paulo. O paciente tinha histórico de viagem à região de Lombardia, principal foco do coronavírus na Itália. Nesse mesmo dia, países como Dinamarca, Estônia, Geórgia, Grécia, Noruega, entre outros, também, notificaram a presença do vírus (WHO, 2020c).

No dia 28 de fevereiro, dois dias após a confirmação do primeiro caso no Brasil, um grupo de pesquisadores brasileiros sequenciou o genoma da cepa viral ingressante no país e identificou que se tratava de um patógeno geneticamente mais próximo do sequenciado na Alemanha (ONU, 2020).

Em 11 de março de 2020, declarou-se a COVID-19 como uma pandemia pela OMS. O termo “pandemia” se refere à distribuição geográfica global, ou seja, existência de surtos de COVID-19 em vários países e regiões do mundo (Figura 2) (OPAS 2020).

**Figura 2:** Linha do tempo relacionada à disseminação da COVID-19, destacando as ações no Brasil.



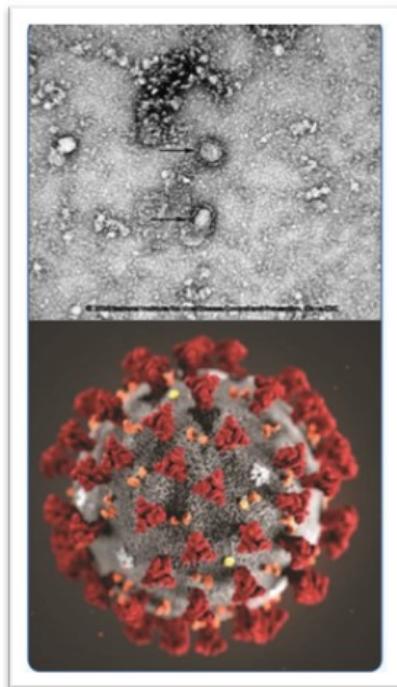
**Fonte:** Diniz et al. (2020).

## ETIOLOGIA

O coronavírus pertence a uma imensa família de vírus, conhecida desde 1960, que causa infecções respiratórias em homens e animais. O nome coronavírus deve-se à semelhança da sua superfície com uma coroa solar de espinhos (Figura 3) (DINIZ et al., 2020; BLACK, 2002; ZHU et al., 2020).



**Figura 3:** Fotomicrografia eletrônica de varredura do coronavírus



**Fonte:** Sáfadi et al. (2020).

Os betacoronavírus (Beta-CoVs) são um dos quatro gêneros de coronavírus da subfamília Orthocoronavirinae, da família Coronaviridae, da ordem Nidovirales. Os gêneros compõem-se de linhagens vírais variadas de coronavírus, sendo que o Beta-CoVs possui quatro linhagens indicadas pelas letras a, b, c e d, também podendo ser apresentada com letras gregas ou números. A distribuição dos vírus, de acordo com as linhagens, pode ser assim representada (LAU et al., 2010):

- ✓ A linhagem A inclui HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoVNL63, HCoV-HKU1 (várias espécies);
- ✓ A linhagem B inclui SARS-CoV (várias espécies) e SARS-CoV2;
- ✓ A linhagem C inclui coronavírus de morcego *Tylonycteris HKU4* (BtCoV-HKU4), coronavírus de morcego *Pipistrellus HKU5* (BtCoV-HKU5) e MERS-CoV (várias espécies);
- ✓ A linhagem D inclui o coronavírus de morcego *Rousettus HKU9* (BtCoV-HKU9).

O morcego é o principal suspeito de ser o hospedeiro natural do SARS-CoV-2 com importância no ciclo da infecção inicial animal-humano. O hospedeiro intermediário, o qual é classificado em gêneros alfa, gama e beta, ainda, segue desconhecido, porém pesquisas apontaram uma sequência genética semelhante entre o SARS-CoV-2 e o genoma de um coronavírus detectado em

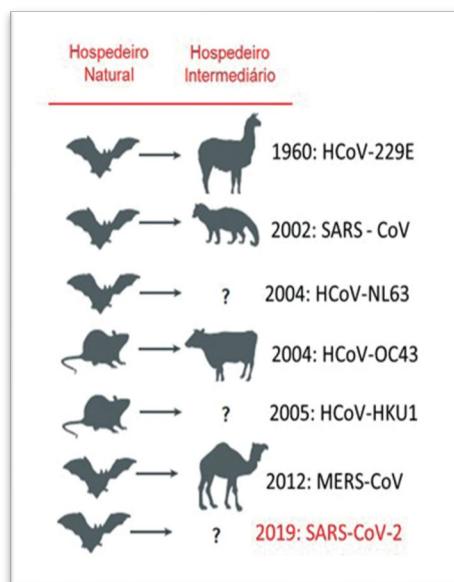


pangolins da Malásia (*Manis javanica*) (ZHOU, P et al., 2020; LAM et al., 2020; WONG et al., 2020).

Os Beta-CoVs de maior importância clínica para seres humanos são OC43, HKU1, 229E e NL63 da linhagem A, SARS-CoV e SARS-CoV-2 da linhagem B e MERS-CoV da linhagem C. Os quatro primeiros infectam, tipicamente, apenas o trato respiratório superior e causam sintomas relativamente menores. No entanto, o SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2 podem se replicar no trato respiratório inferior e causar pneumonia, o que pode ser fatal (Figura 4) (MEMISH et al., 2013).

Os primeiros relatos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) por coronavírus (SARS-CoV) identificaram-se na China por volta de 2002. Nos anos de 2002 e 2003, causou-se uma epidemia SAR-CoV por um vírus zoonótico relacionado a gatos de algália, guaxinins e animais vendidos ao ar livre na região do sul da China. Rapidamente, esse grupo de vírus (SARS-CoV) se disseminou pela América do Norte, América do Sul, Europa e Ásia, infectando mais de 8000 pessoas, com uma taxa de mortalidade de cerca de 10%, sendo controlada em 2003. Em 2012, identificou-se um novo coronavírus, inicialmente, na Arábia Saudita e depois em outros países da Europa, do Oriente Médio e da África. Pela localização inicial dos casos e por sua disseminação estar restrita ao Oriente Médio – com alguns casos importando para outras regiões, esse vírus foi denominado de Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) (DOMINGUEZ et al., 2007; PASCOAL et al., 2020).

**Figura 4:** Animais de sete linhagens de coronavírus que infectam o homem conforme data de descoberta



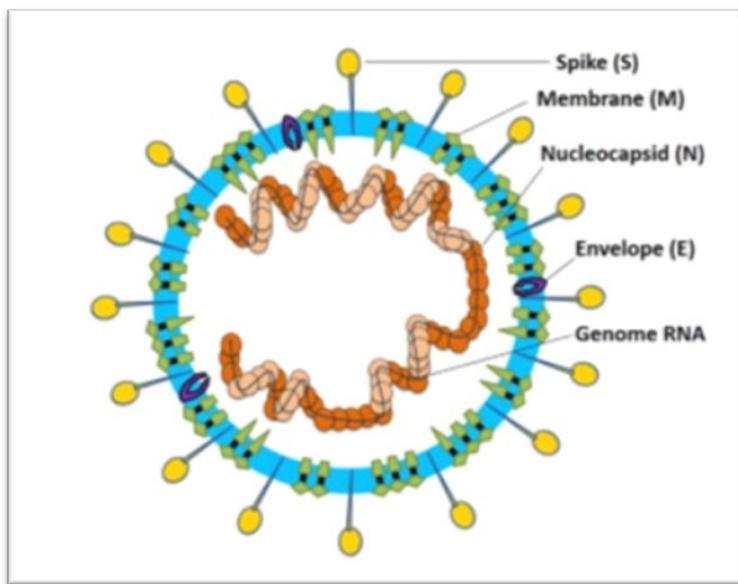
**Fonte:** Cui; Li; Shi (2019).



O novo coronavírus (SARS-CoV-2) apresenta semelhança com MERS-CoV e SARS-CoV, porém com um impacto global mais devastador. A estrutura do vírus é composta por: um núcleo capsídeo e um material genético - RNA de cadeia simples, de sentido positivo, de origem zoonótica. Das proteínas estruturais de membrana, destacam-se: espiga (S), envelope (E), membrana (M) e nucleocapsídeo (N) (Figura 5) (LAU et al., 2010).

Segundo pesquisas e indicações do Centro de Controle e Prevenção de Doenças Mundiais (CDC) da China, o SARS-CoV-2 é o resultado de recombinações genéticas, as quais fortaleceram o vírus e facilitaram sua entrada no hospedeiro, sendo que, antes da recombinação, a transmissão ocorria apenas de animal- animal (LI, Q. et al., 2020; CUI; LI; SHI, 2019; LU et al., 2020).

**Figura 5:** Estrutura do SARS-CoV2



**Fonte:** Li Q (2020).

## PATOGÊNESE

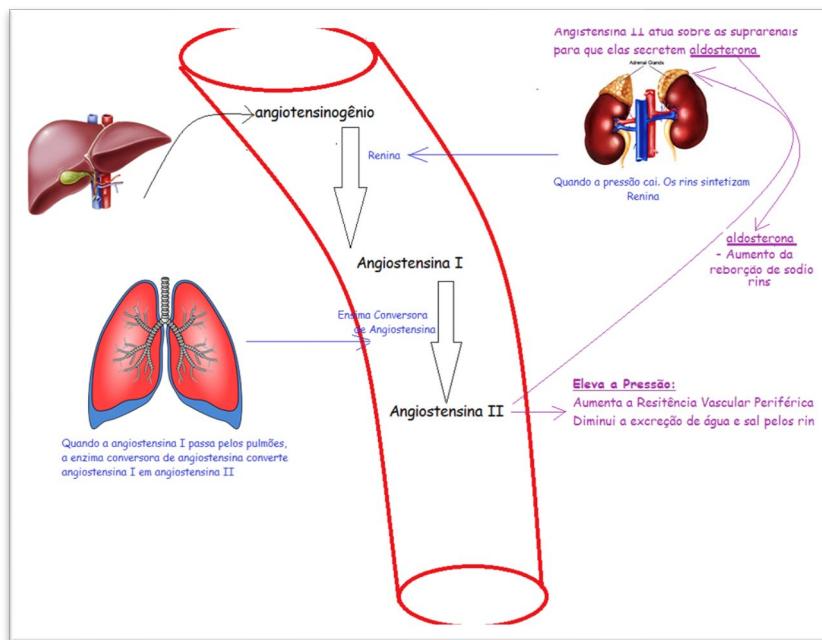
Vários estudos relataram que ambos, SARS-CoV e SARS-CoV-2, exploram a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2) para obter acesso às células alvo, embora o SARS-CoV-2 tenha maior afinidade de ligação. Assim, para compreender a fisiopatologia do COVID-19, é preciso, primeiramente, compreender a fisiologia e a importância da ECA2 no organismo. O Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona corresponde a um complexo sistema hormonal, cujo papel fundamental relaciona-se à homeostasia hidroeletrolítica do organismo e ao controle da pressão arterial. Quando ocorre queda da pressão arterial, o rim estimula a produção de renina, que age sobre o angiotensinogênio, clivando-o em um peptídeo chamado de angiotensina I. Esse peptídeo sofre mais



uma clivagem, pela ECA presente, principalmente, no epitélio pulmonar, produzindo a angiotensina II, que tem funções vasoconstritoras e permite a regulação da pressão, a qual, inicialmente, havia tido um decréscimo (Figura 6) (RANG et al., 2016).

Em pacientes hipertensos, o sistema renina-angiotensina-aldosterona pode estar desregulado, sendo necessário o uso de medicamentos como inibidores da ECA I - enalapril, por exemplo – ou antagonistas dos receptores da angiotensina II – como o losartana (SCHMIDER et al., 2007).

**Figura 6:** Funcionamento do sistema renina – angiotensina – aldosterona



**Fonte:** <https://br.pinterest.com/pin/799389002584661293/>

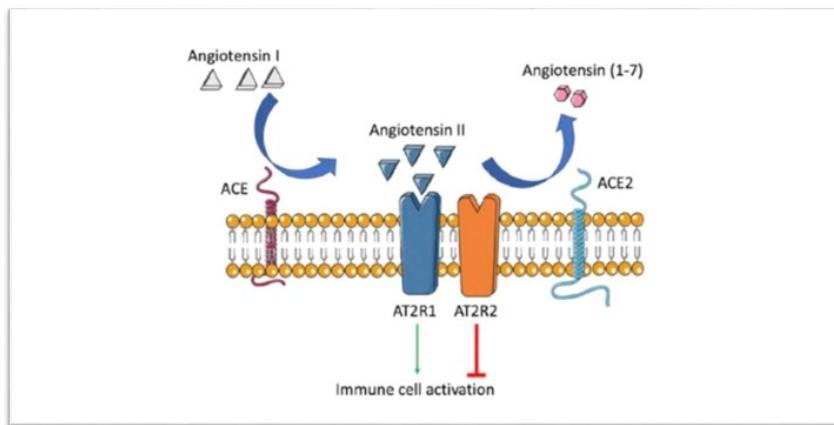
No epitélio pulmonar, há dois tipos de ECA, a I e a II. A ECA I é, classicamente, relacionada à conversão de Angiotensina I em Angiotensina II, cujos efeitos são vasoconstricção e remodelamento cardíaco. A ECA2 é uma carboxipeptidase ligada à membrana, que atua convertendo a angiotensina I em angiotensina 1,7, a qual possui, dentre outras ações, a anti-inflamatória (Figura 7). O SARS-CoV-2 utiliza o receptor ECA2 para entrar na célula (Figura 8) (SILVERTHORN, 2017).

Pesquisas têm mostrado que o uso de inibidores da ECA I em pacientes hipertensos leva a um aumento da expressão de receptores de ECA2 e, consequentemente, maior produção de angiotensina 1,7, com efeito benéfico de proteção cardiopulmonar em pacientes com COVID-19 devido ao processo inflamatório pulmonar causado pelo SARS-CoV-2 (Li, W., 2020).



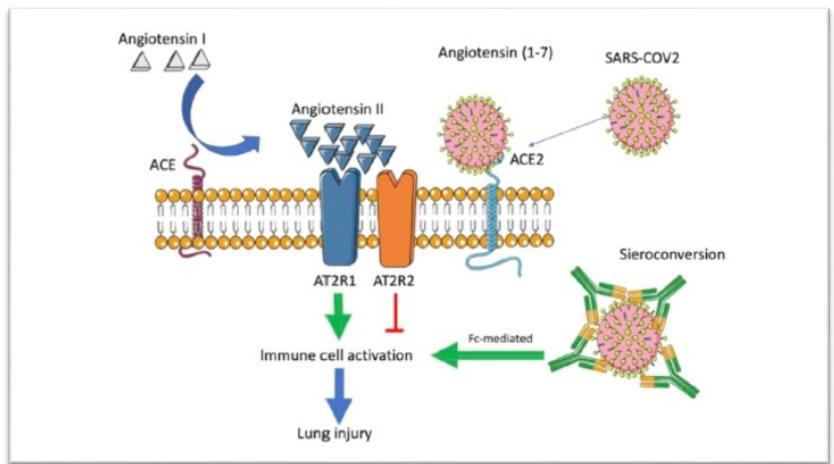
Por outro lado, pesquisas sugerem que, ao aumentar a expressão de receptores de ECA2, há uma maior entrada de SARS-CoV-2 na célula, ampliando a carga viral nesses pacientes. Entretanto, não é possível estabelecer uma relação causal entre a utilização de inibidores de ECA I e pior prognóstico de COVID-19 (LUND et al., 2012; FANG; KARAKIULAKIS; ROTH, 2020; DIAZ, 2020).

**Figura 7:** Sistema de ativação da angiotensina II na ausência de SARS-CoV-2 – mecanismo fisiológico.



**Fonte:** Rivellesse; Prediletto (2020).

**Figura 8:** Excesso de ativação da Angiotensina II na presença do SARS-CoV-2.



**Fonte:** Rivellesse; Prediletto (2020).

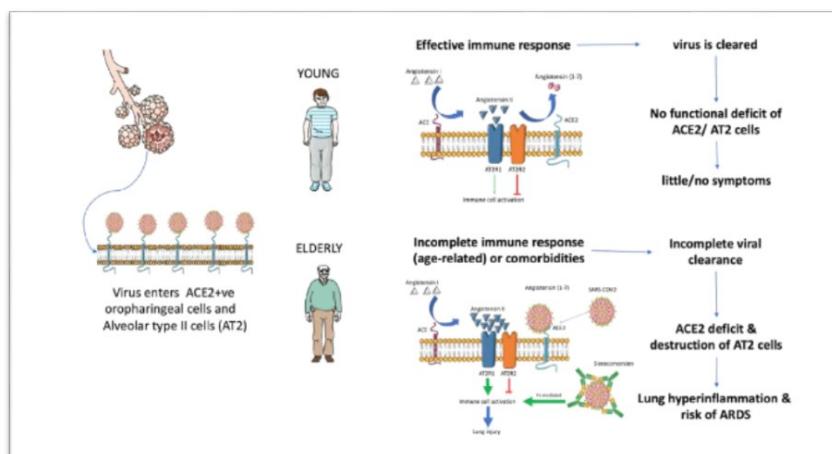
Uma vez dentro das células, o SARS-CoV-2 explora o mecanismo transcricional endógeno das células alveolares para se replicar. Quando o



SARS-CoV-2 infecta a maioria das células ciliadas dos alvéolos – responsáveis pela limpeza das vias aéreas - essas perdem sua função, gerando acúmulo progressivo de detritos e de fluidos nos pulmões, causando a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), o qual acontece após 5-8 dias do início da doença (RIVELLESE; PREDILETTO, 2020).

No entanto, há uma diferença quando se compara o quadro clínico de COVID-19 entre os jovens e idosos (Figura 9). Os jovens possuem um número maior de receptores ECA2 associado a uma capacidade maior de regeneração e resposta imune mais eficiente, o que contribui para a recuperação mais rápida (“livrar-se do vírus”). Dessa forma, mesmo possuindo altos títulos virais, devido à maior expressão de receptores de ECA2, a doença nesse grupo é mais branda, com a presença de poucos ou nenhum sintoma (TAY et al., 2020).

**Figura 9:** Explicação das diferentes respostas imunes entre indivíduos jovens e idosos



**Fonte:** Rivellesse; Prediletto (2020).

Por outro lado, os idosos possuem menor expressão de ECA2, podendo, ainda, estar associado à presença de comorbidades como Hipertensão - que altera o Sistema Renina/Angiotensina/Aldosterona - ou Diabetes - que prejudica o sistema imune. Nesses indivíduos, o dano sustentado nas células que expressam receptores de ECA2 leva a uma perda da capacidade regenerativa, causando inflamação pulmonar descontrolada - pelo excesso de ativação da Angiotensina II - e maior risco de desenvolvimento de SDRA (TAY et al., 2020).

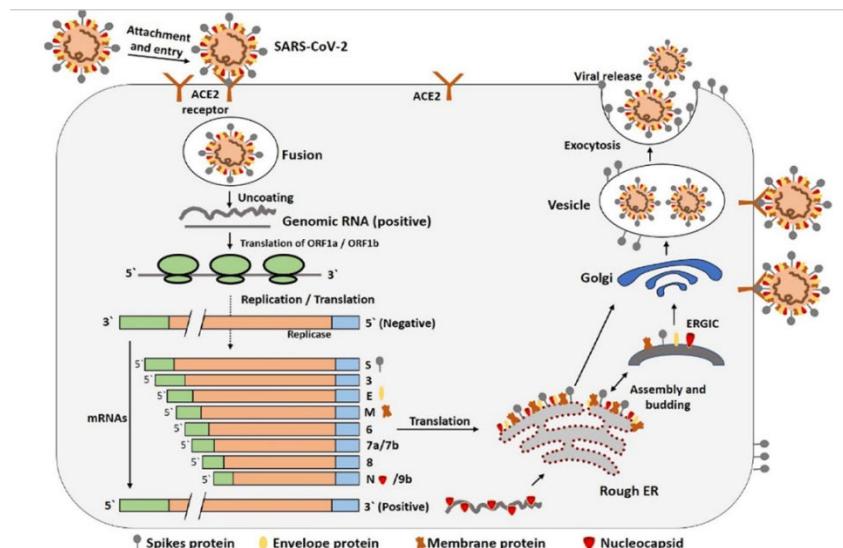


### RESPOSTA IMUNE – SÍNDROME RESPIRATÓRIO AGUDA GRAVE

As proteínas S e N, presentes na superfície do SAR-CoV-2, exercem funções cruciais na patogenia do Covid-19. A proteína S é a proteína na qual o vírus se ancora aos receptores de ECA2 para posterior entrada nos pneumócitos das células epiteliais respiratórias. Já a proteína N, além de ser responsável pela replicação viral, é fortemente produzida durante a infecção, constituindo-se na principal causa da alta imunogenicidade do vírus (Figura 10) (LI, Gang, 2003; TAY et al., 2020; FEHR; PERLMAN, 2015; DA SILVA; DOS SANTOS; MELO, 2020).

Imediatamente, após a ligação aos receptores, o SARS-CoV-2 entra nas células hospedeiras, em que a resposta imune inata do hospedeiro se inicia. Para infectar, o SARS-CoV-2 deve ser capaz de inibir ou de iludir o hospedeiro e a sua sinalização imunológica. No entanto, não se sabe até que ponto a SARS-CoV-2 consegue evitar a resposta imune e conduzir ao desenvolvimento da doença (PASCOAL et al., 2020; LIU et al., 2010; LI, Gang et al., 2020; LI; CHEN; XU, 2003).

**Figura 10:** Ciclo de vida do SARS-CoV2



Legenda: ER - retículo endoplasmático; ERGIC - compartimento intermediário ER – Golgi.

**Fonte:** Shereen (2020).

O sistema imunológico inato do hospedeiro reconhece infecções virais, utilizando Receptores de Reconhecimento de Padrões (Pattern Recognition Receptors - PRRs), que se ligam a Padrões Moleculares Associados a Patógenos (Pathogen-Associated Molecular Pattern - PAMPs). Atualmente, os PRRs conhecidos incluem, principalmente, receptor toll-like (TLR), tipo RIG-I



(RLR), tipo NOD (NLR), tipo lectina tipo C (CLmin) e de molécula livre no citoplasma, como cGAS, IFI16, STING, DAI (PASCOAL et al., 2020; LIU et al., 2010; LI, X. et al., 2020; LI; CHEN; XU, 2003).

Os antígenos do vírus, nas células infectadas, podem ativar as células T CD8+ específicas, pela via do complexo de histocompatibilidade (MHC-II), promovendo sua proliferação, diferenciação e utilizam das células T CD8+ para atingir citotoxicidade celular. Ainda, ao replicar-se dentro do corpo em grande quantidade, ativam, também, as células T CD4+, permitindo sua multiplicação e sua diferenciação em células Th1, que secretam citocinas pró-inflamatórias como IL-6, interferon gama e fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF). O GM-CSF pode ativar os monócitos para liberar ainda mais a IL-6 e outros fatores pró-inflamatórios, levando à formação de uma tempestade de citocinas. Além disso, o sistema complemento desempenha um papel vital na resposta imune do hospedeiro à infecção por CoVID-19. As proteínas C3a e C5a têm potentes propriedades pró-inflamatórias e podem desencadear o recrutamento de células inflamatórias e a ativação de neutrófilos (PASCOAL et al., 2020; LIU et al., 2010; LI, Geng et al., 2020; LI, CHEN, XU, 2003).

Em alguns pacientes, a resposta imunológica pode ser disfuncional (Figura 10 - lado esquerdo), podendo levar a um acúmulo adicional de células imunes nos pulmões, causando superprodução de citocinas pró-inflamatórias, que, eventualmente, danificam a infraestrutura pulmonar. Isso limita a eficiência das trocas gasosas no pulmão, causando não apenas dificuldade em respirar, mas também baixos níveis de oxigênio no sangue. O pulmão, de modo semelhante, torna-se mais vulnerável a infecções secundárias. A tempestade de citocinas entra na corrente circulatória, causando danos em outros órgãos (HUANG et al., 2020; TAY et al., 2020).

Pessoas idosas e/ou com comorbidades têm maior probabilidade de desenvolver uma resposta imune disfuncional, o que pode causar falha em erradicar o patógeno com sucesso. As razões exatas para isso não são claras, embora uma delas possa ser o microambiente pulmonar em envelhecimento, causando alteração na maturação das células dendríticas e migração para os órgãos linfoides, portanto, ativação defeituosa das células T (RIVELLESE; PREDILETTO, 2020).

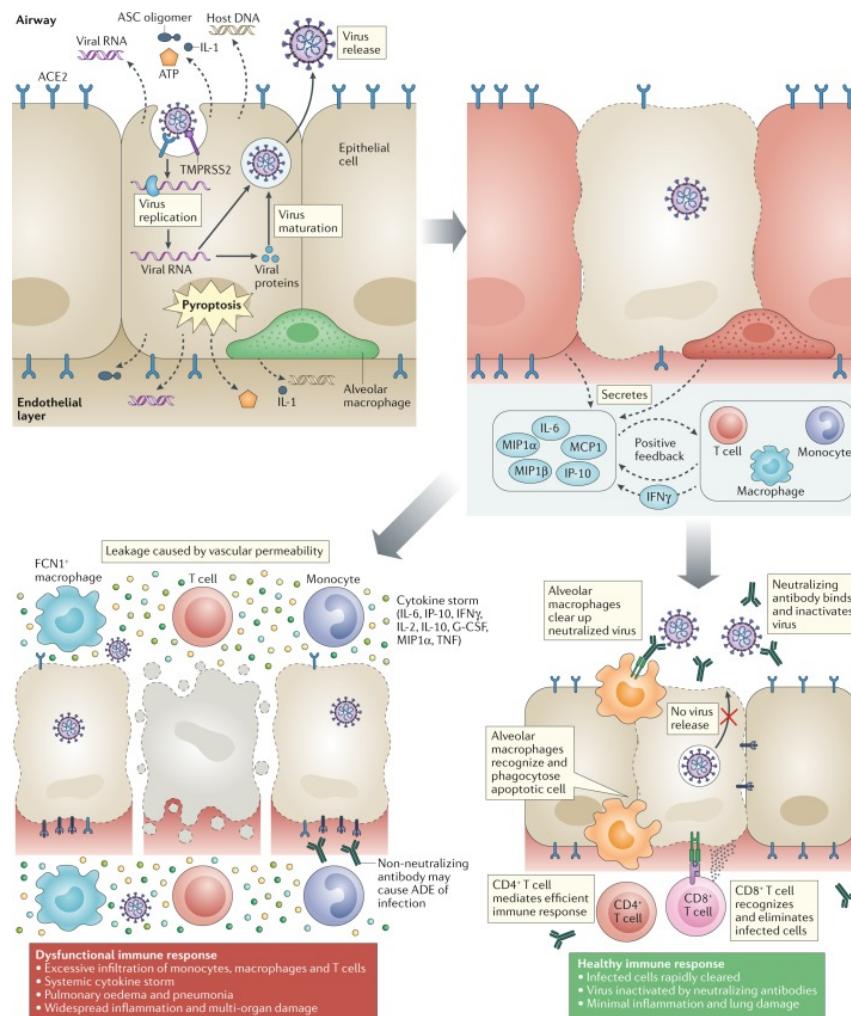
Como alternativa, em uma resposta imune normal (Figura 11 - lado direito), a inflamação inicial atrai células T específicas ao local da infecção, no qual elas podem eliminar as células infectadas antes de o vírus se espalhar. Os anticorpos neutralizantes sinalizam por opsonização da célula infectada, facilitando o reconhecimento pelos macrófagos alveolares, que os eliminam por fagocitose ou iniciam o processo de apoptose. No total, esses processos levam à eliminação do vírus e a danos mínimos nos pulmões, resultando em recuperação (TAY et al., 2020).

# Covid-19:

Um olhar interdisciplinar sobre a grande pandemia do século XXI



Figura 11: Reação do sistema imune à invasão do SARS-CoV2: lado esquerdo, o sistema imune comprometido com prejuízo aos órgãos e aos tecidos; lado direito, um sistema imune normal



Fonte: Tay et al. (2020).

Além dos danos locais, a tempestade de citocinas pode causar choque séptico e falência de múltiplos órgãos. Isso pode resultar em danos ao miocárdio e insuficiência circulatória, conforme observado em alguns pacientes (PASCOAL et al., 2020).



### FATORES DE RISCO

A literatura tem apontado que o risco de desfechos negativos - admissão em unidade de terapia intensiva, ventilação mecânica ou morte - tem sido superior quando na presença de qualquer comorbidade, sendo o Risco Relativo (RR) entre os pacientes com pelo menos uma comorbidade de 1,79 e com duas ou mais, de 2,59. Ainda, relacionaram-se algumas comorbidades a pior prognóstico, a saber: neoplasias (RR= 3,5), seguido por DPOC (RR=2,68), diabetes (RR= 1,59), Hipertensão (RR=1,58), se comparado a pacientes sem comorbidades. (ZHOUE. F, et al., 2020)

As comorbidades mais prevalentes identificadas nos pacientes com SARS-CoV-2 que precisaram de internação foram, respectivamente: hipertensão, diabetes, doença cardíaca coronária e neoplasias. A obesidade, também, tem se mostrado como fator de risco para complicações advindas do SARS-CoV-2. Um estudo, publicado na França e outro nos Estados Unidos, mostrou alta prevalência de obesidade em pacientes internados em terapia intensiva, com aumento da gravidade em decorrência do IMC elevado. Além dessas comorbidades, outros fatores associados ao aumento do risco de morte foram: idade (acima de 60 anos), linfocitopenia (83,2%), trombocitopenia (36,2%), leucopenia (33,7%), e elevados níveis de proteína C reativa, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, creatina quinase, d-dímero.11 e ferritina (GUAN et al., 2020; CHEN et al., 2020; SIMONNET et al., 2020; PETRILLI et al., 2020; ZHOUE. F et al., 2020)

Com relação ao gênero, os dados apontam que morrem mais homens (57,3%), com idade entre 34 e 59 anos, com média de 48,9 anos, sendo essa prevalência associada ao tabagismo e a diferenças imunológicas. As crianças apresentam menor risco de serem infectadas ou, se infectadas, apresentam manifestações mais leves que os adultos, sem febre ou pneumonia e com bom prognóstico (PIMENTEL, et al., 2020; GUAN et al., 2020; WENHAN et al., 2020).

### QUADRO CLÍNICO

A COVID-19 pode ser sintomática ou assintomática. Nos casos sintomáticos, os principais sintomas são: tosse seca, febre, dor de garganta, dispneia, mialgia ou fadiga. Esses sintomas podem se assemelhar aos de gripe e de resfriados no início ou nos casos leves. Apesar de a febre ser um achado considerável na maioria dos pacientes com o quadro grave da infecção, em alguns casos, esse sintoma pode estar ausente na fase aguda. A ausência de febre na COVID-19 é mais frequente do que na infecção por MERS-CoV e SARS-CoV, logo, o diagnóstico pode ser perdido caso se concentre apenas na sua detecção. Além desses sintomas, outros menos comuns são: escarro, dor de cabeça, hemoptise, diarreia, náusea e vômitos, gastroenterite, manifestações neurológicas (como confusão) e odinofagia (HUANG et al., 2020; ZHU et al., 2020, PASCOAL et al., 2020).

A evolução da doença pode transcorrer para uma pneumonia, com necessidade de ventilação mecânica, revelando opacificação bilateral do espaço



aéreo. Como já comentado anteriormente, a evolução do quadro clínico está associada ao aumento extremo de citocinas inflamatórias, sendo estas as principais complicações observadas: lesão pulmonar aguda, SDRA, choque, lesão renal aguda e lesão cardíaca (NG et al., 2020).

Em comparação à infecção por influenza A (H1N1), que possui curso evolutivo curto, com alguns pacientes necessitando de internação nos primeiros dias da doença e por um tempo relativamente curto de hospitalização, pacientes infectados por SARS-CoV-2 apresentam deterioração clínica mais tardia e tempo de permanência hospitalar mais prolongado. Essas características provocam a necessidade de maior tempo de monitorização ambulatorial - especialmente entre os pacientes dos grupos de risco - e menor rotatividade de leitos hospitalares, o que pode contribuir para maior letalidade devido à falta de suporte hospitalar. Além disso, outros aspectos clínicos, igualmente, diferem a COVID-19 de outras infecções respiratórias vírais, como uma menor frequência de sintomas respiratórios altos, tempo prolongado de febre, mialgia e a alta frequência de anosmia e/ou ageusia (HO; MORAES, 2020).

Curiosamente, a infecção por COVID-19 em pacientes de fora da província de Hubei tem sido relatada com menor gravidade e menor taxa de mortalidade. Esses dados podem ser consequência de um viés de seleção - casos relatados por Wuhan incluíram apenas os casos graves - ou devido à predisposição da população asiática ao SARS-CoV-2 devido à maior expressão de receptores ECA2 na mucosa respiratória (SINGHAL, 2020).

## TRANSMISSÃO

A transmissão do SARS-CoV e MERS-CoV em humanos ocorre, principalmente, pela via aérea através de gotículas - ao falar, tossir, espirrar - ao tocar ou apertar as mãos ou ao tocar um objeto contaminado e, em seguida, levar a mão à boca, nariz, olhos. As evidências em relação ao padrão de transmissão do SARS-CoV-2 ainda não estão totalmente elucidadas. No entanto, parece ocorrer, de maneira semelhante aos demais CoVs, principalmente, pelo contato com uma pessoa infectada através de gotículas expelidas na tosse, espirro, saliva ou secreção nasal, sendo a transmissão orofecal reportada como rara (Figura 12). Não há evidências, até o momento, demonstrando sua transmissão intraútero ou transmissão por leite materno (CAO et al., 2020; CDC, 2020; SINGHAL, 2020; SÁFADI et al., 2020).



**Figura 12:** Principais vias de transmissão do SARS-CoV-2



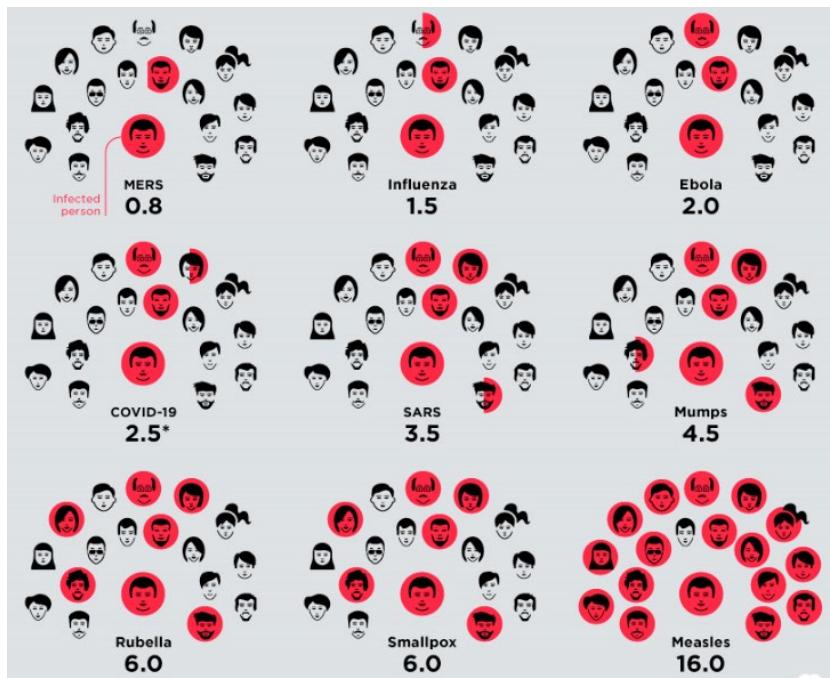
Fonte: <https://pmsaposse.sp.gov.br/coronavirus/>

A capacidade de transmissibilidade de um vírus é estimada pelo cálculo de seu número reprodutivo ( $R_0$ ), que se traduz no número de infecções que ocorrem a partir de um indivíduo infectado em uma população suscetível. Estudos preliminares apontavam que o SARS-CoV-2 estaria associado a taxas de  $R_0$  de 1,5 a 3,5, porém estudos mais recentes sugerem um aumento para 4,08, ou seja, para cada caso, em média, haveria a transmissão para quatro novos indivíduos “saudáveis”. Para efeito de comparação, o  $R_0$  do vírus influenza A (H1N1), em 2009, era de aproximadamente 1,5 e o do sarampo de 16 (Figura 13) (CAO et al., 2020; CDC, 2020).

**Figura 13:** Exemplificação de  $R_0$  de doenças como MERS, gripe (H1N1), ebola, COVID19, SARS-CoV, caxumba, rubéola, varíola e sarampo

# Covid-19:

Um olhar interdisciplinar sobre a grande pandemia do século XXI



Legenda: RO - número reprodutivo, caxumba – mumps; rubéola – rubella; varíola – smallpox; sarampo measles.

**Fonte:** <https://www.showmetech.com.br/comparando-covid-19-com-outras-pandemias/>

A transmissão do SARS-CoV-2 ocorre desde a incubação até sua completa recuperação clínica, variando o período de incubação em humanos de 2 a 14 dias, período esse utilizado como padrão para a quarentena na maioria das locais que tem adotado tal estratégia. Nesse período, há uma preocupação em conter a transmissão do vírus a fim de um menor número de pessoas possíveis necessitar de hospitalização e de serviços de saúde (CDC, 2020).

Algumas pessoas podem atuar como supertransmissores, a exemplo de um cidadão do Reino Unido que participou de uma conferência em Cingapura e infectou 11 outras pessoas. Isso ocorreu, provavelmente, uma vez que as gotículas infectadas podem se depositar em superfícies, e, com isso, o vírus pode permanecer viável por dias em condições atmosféricas favoráveis, sendo destruído rapidamente (em menos de um minuto) por antissépticos, como hipoclorito de sódio a 1% e peróxido de hidrogênio (SINGHAL, 2020).

Estudo realizado para avaliar a viabilidade do SARS-CoV-2 em diferentes superfícies verificou que o vírus permaneceu vivo em aerossóis por 3 horas, porém com redução na concentração de vírus; o plástico e o aço inoxidável foram os materiais que apresentaram maior viabilidade do vírus (72 horas); no cobre nenhum SARS-CoV-2 viável detectou-se após 4 horas; e no



papelão nenhum SARS-CoV-2 viável detectou-se após 24 horas (DOREMALEN et al., 2020).

## PREVENÇÃO E CONTROLE DA DOENÇA

Como atualmente não existem tratamentos com eficácia comprovada para COVID-19, a prevenção, através do controle da transmissão entre humanos, é de suma importância, pois é a maneira de evitar a amplificação de infectados, risco esse aumentado devido à presença de indivíduos assintomáticos (PIMENTEL et al., 2020; SINGHAL, 2020).

No entanto, algumas características do SARS-CoV-2 dificultam a prevenção quanto a sua transmissão (SINGHAL, 2020):

- ✓ Características não específicas da doença;
- ✓ Transmissão de pessoas assintomáticas;
- ✓ Longo período de incubação;
- ✓ Preferência para superfícies mucosas, como a conjuntiva;
- ✓ Duração prolongada da doença.

Dessa forma, recomenda-se o isolamento domiciliar em cômodo separado dos demais ocupantes da casa, de casos confirmados ou de suspeitos com doença leve. A recomendação é que qualquer pessoa com os sintomas de COVID-19, juntamente com todos que residem do mesmo domicílio, permaneça em casa por 14 dias de forma isolada desde os primeiros sintomas. Não se devem compartilhar itens pessoais - toalhas, talheres, entre outros – e as roupas do paciente devem ser lavados separadamente (BRASIL, 2020b).

Ainda, recomenda-se que se mantenha boa ventilação e luz do sol em casa a fim de permitir a destruição do vírus. Os pacientes devem usar máscara cirúrgica simples e, ao tossir, caso não estejam usando máscara, usar o cotovelo para evitar a disseminação de gotículas com o vírus. Os cuidadores também devem usar máscara cirúrgica quando estiverem no mesmo ambiente que o paciente e higienizar as mãos a cada 15 a 20 minutos. As salas, superfícies e equipamentos em contato com o paciente devem sofrer descontaminação regular, de preferência com hipoclorito de sódio 1% (SHINGHAL, 2020).

Um grande problema de saúde pública do COVID-19 é a transmissão para e entre os profissionais de saúde, uma vez que pode comprometer a continuidade dos cuidados e propiciar a transmissão aos seus pacientes. No surto de SARS-CoV, em 2002, 21% dos indivíduos infectados eram profissionais de saúde. Esses, ao atenderem um paciente infectado, devem usar Equipamentos de Proteção Individual (EPIs), como máscaras N95 testadas, roupas de proteção e óculos de proteção, além de serem tomadas todas as precauções de transmissão durante procedimentos que gerem aerossóis, como intubação, sucção e traqueostomia. Ainda, devem ser monitorados, frequentemente, quanto ao desenvolvimento de sintomas (SINGHAL, 2020).

Devido à grande disseminação do SARS-CoV-2, governos estão utilizando algumas estratégias a fim de evitar ainda mais a sua propagação.



Entre as medidas, incluem-se o impedimento de circulação de transportes coletivos, fechamento de escolas, proibições de eventos que possam gerar aglomerações e fechamento de fronteiras. Essas medidas permitem resguardar o sistema de saúde para não ocorrer superlotação de leitos e, consequentemente, não faltarem insumos e suporte aos doentes (TUITE; FISMAN; GREER, 2020).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este capítulo se propôs a abordar os aspectos históricos e estruturais dos coronavírus, suas linhagens e hospedeiros. Pode-se compreender que as doenças causadas pelos vírus desse gênero (SARS-CoV e MERS) se assemelham ao COVID-19, porém o SARS-CoV-2 parece penetrar no hospedeiro de maneira mais eficiente e ter maior transmissibilidade. Ainda, tentou-se aprofundar no entendimento sobre os aspectos referentes à fisiopatologia do COVID-19, resposta imunológica do hospedeiro e a Síndrome Respiratória Aguda Grave. Além disso, verificou-se que pacientes acometidos por Hipertensão, diabetes e doenças que acometem o sistema imune possuem maiores chances de desenvolverem a forma mais grave da doença.

Assim, devido à alta transmissibilidade e ao risco de desenvolvimento de um quadro grave, torna-se imprescindível a prevenção da disseminação viral por meio de isolamento social e atenção a questões de higiene como uso de máscaras e lavagem de mãos.

O levantamento de informações referentes à COVID-19 é um grande desafio, pois, apesar de muitos estudos já terem sido conduzidos, a origem exata, a transmissibilidade e a patogenicidade do SARS-CoV-2 ainda permanecem em constante atualização.

## REFERÊNCIAS

- BLACK, Jacquelyn G. **Microbiologia - Fundamentos e Perspectivas**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.
- BRASIL. Portaria nº 188, de 3 de fevereiro de 2020. Diário Oficial da União (DOU). [2020]. Disponível em: <http://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n-188-de-3-de-fevereiro-de-2020-241408388>. Acesso em: 19 mar. 2020.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Nota técnica GVIMS/GGTES/ANVISA nº 04/2020 (Versão 1.13). Brasília: ANVISA, 92 p. mai. 2020b.
- CAO, Zhidong et al. Estimating the effective reproduction number of the 2019-nCoV in China. **MedRix**, abr. 2020. Doi: <http://dx.doi.org/10.1101/2020.01.27.20018952>



CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/about/symptoms.html>. Acesso em: 03 fev. 2020.

CHEN, Nanshan et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, p.507-513, fev. 2020. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)

CUI, Jie; LI, Fanghe; SHI, Zheng-Li. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. **Nature Reviews Microbiology**, v.17, p.181–192, mar. 2019. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>

DA SILVA, Davi Porfirio; DOS SANTOS, Igor Michel Ramos; MELO, Viviane dos Santos. Aspectos da infecção ocasionada pelo Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2). **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 2, p.3763-3779 mar./abr. 2020. Doi: 10.34119/bjhrv3n2-201

DIAZ, James H. Hypothesis: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe COVID-19. **Journal of Travel Medicine**, p.1–2, 2020. Doi: 10.1093/jtm/taaa041

DINIZ, Michely Correia et al. Crise Global Coronavírus: monitoramento e impactos. **Cadernos de Prospecção**, v. 13, n. 2, p. 359-377, abr. 2020. Doi: <http://dx.doi.org/10.9771/cp.v13i2.COVID-19.35937>

DOMINGUEZ, Samuel R. et al. Detection of group 1 coronaviruses in bats in North America. **Emerging Infectious Diseases**, v. 13, n. 9, p. 1.295-1300, set. 2007. Doi: 10.3201/eid1309.070491

DOREMALEN, Neeltje Van et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. **The New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 16 p. 1564-1567, mar. 17, 2020. Doi: 10.1056/NEJMc2004973

FANG, Lei; KARAKIULAKIS, George; ROTH, Michael. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? **Lancet**, mai. 2020. Doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8)

FEHR, Anthony R.; PERLMAN, Stanley. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. In: MAIER, Helena Jane; BICKERTON, Erica; BRITTON, Paul (Org.) **Coronaviruses: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology**. New York: Humana Press, 2015. p. 1-23.

GUAN, Wei-jie et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **The New England Journal of Medicine**, v. 328, n. 18, p. 1708-1720, abr. 2020.

HARAPAN, Harapan et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. **Journal of Infection and Public Health**, v. 13, p. 667–673, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.03.019> 1876-0341



HO, Yeh-Li; MIETHKE-MORAIS, Anna. COVID-19: o que aprendemos? **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 46, n. 3, mai.-jun. 2020. Doi: e20200216

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

LAM, Tommy Tsan-Yuk et al. Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins. **Nature**, p. 1-5, mar. 2020. Doi: 10.1038/s41586-020-2169-0

LAU, Susanna K. P. et al. Coexistence of Different Genotypes in the Same Bat and Serological Characterization of Rousettus Bat Coronavirus HKU9 Belonging to a Novel Betacoronavirus Subgroup. **Journal of Virology**, v. 84, n. 21, p. 11385–11394, nov. 2010. Doi:10.1128/JVI.01121-10

LI Qun et al. Early Transmission dynamics in Wuhan - China, of novel coronavirus-infected pneumonia. **The New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 13, p. 1199-1207, mar. 2020. Doi: 10.1056/NEJMoa2001316

LI, Gang; CHEN, Xuejuan; XU, Anlong. A. Profile of specific antibodies to the SARS-associated coronavirus. **The New England Journal of Medicine**, v. 349, n. 5, p. 508-509, 2003. Doi: 10.1056/NEJM200307313490520

LI, Geng et al. Coronavirus infections and immune responses. **Journal of Medical Virology**, v 92, p. 424–432, 2020. Doi: 10.1002/jmv.25685

LI, Xiaowei. et al. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. **Journal of Pharmaceutical Analysis**, p. 102-108, abr. 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001>

LI, Wenhui et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. **Nature**, v. 426, n. 6965, p. 450-454, nov.2003. Doi: 10.1038/nature02145

LIU, Jun et al. Novel immunodominant peptide presentation strategy: a featured HLA-A\* 2402-restricted cytotoxic T-lymphocyte epitope stabilized by intrachain hydrogen bonds from severe acute respiratory syndrome coronavirus nucleocapsid protein. **Journal of virology**, v. 84, n. 22, p. 11849-11857, nov. 2010. Doi: 10.1128/JVI.01464-10

LU, Roujian et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. **The Lancet**, v. 395, n. 10224, p. 565-574, fev.2020. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)

LUND, Lars H. et al. Association between use of Renin-Angiotensin System Antagonists and Mortality in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. **American Medical Association**, v. 308, n. 20, p. 2108-2117, nov. 2012.



MEMISH, Ziad A. et al. Family Cluster of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infections. **The New England Journal of Medicine**, v. 368, n. 26, p. 2487-2494, jun. 2013. Doi: 10.1056/NEJMoa1303729.

NG Oon-Tek et al. SARS-CoV-2 infection among travelers returning from Wuhan, China. **The New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 15, p.1476-1478. mar. 2020. Doi: 10.1056/NEJMc2003100.

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS - ONU. Brasil confirma primeiro caso de infecção pelo novo coronavírus. fev. 2020. Disponível em: <https://nacoesunidas.org/brasil-confirma-primeiro-caso-de-infeccao-pelo-novo-coronavirus/>. Acesso em: 16 mar. 2020.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE – OPAS. Folha informativa – COVID-19 (doença causada pelo novo coronavírus). Disponível: [https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=6101:covid19&Itemid=875](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6101:covid19&Itemid=875). Acesso em: 18 mar. 2020.

PASCOAL, David Balbino et al. Síndrome Respiratória Aguda: uma resposta imunológica exacerbada ao COVID19. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 2, p. 2978-2994. mar./abr. 2020. DOI:10.34119/bjhrv3n2-138

PETRILLI, Christopher M. et al. Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with Covid-19 disease in New York City. **medRxiv**, abr. 2020. Doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20057794>

PIMENTEL, Renata Macedo Martins et al. A disseminação da covid-19: um papel expectante e preventivo na saúde global. **Journal of Human Growth and Development**, v. 30, n. 1, p. 135-140, 2020. Doi: <http://doi.org/10.7322/jhgd.v30.9976>

RANG, Humphrey. P. et al. RANG & DALE Farmacologia. 8 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

RIVELLESE, Felice; PREDILETTO, Edoardo. ACE2 at the centre of COVID-19 from paucisymptomatic infections to severe pneumonia. **Autoimmunity Reviews**, v. 19, abr. 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102536>

SÁFADI, Marco Aurélio Palazzi et al. Novo coronavírus (COVID-19). São Paulo: SBP, 12 p. fev. 2020. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/imprensa/detalhe/nid/novo-coronavirus-covid-19/>. Acesso em: mai. 2020.

SCHMIDER, Roland E. et al. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. **Lancet**, v. 369, n. 9568, p. 1208-1219, fev. 2007. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60242-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60242-6)

SHEREEN, Muhammad Adnan et al. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. **Journal of Advanced Research**, v. 24, p. 91-98, jul. 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005>

SILVERTHORN, Dee Unglaub. **Fisiologia humana: uma abordagem integrada**. 7ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.



SIMONNET, Arthur et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV2) requiring invasive mechanical ventilation. **Obesity a Research Journal**, abr. 2020. Doi: 10.1002/oby.22831

SINGHAL, Tanu. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). **The Indian Journal of Pediatrics**, v. 87, n. 4, p. 281–286, abr. 2020. Doi: <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03263-6>

TAY, Matthew Zirui et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. **Nature Reviews Immunology**, p. 1-12, abr. 2020. Doi: 10.1038/s41577-020-0311-8

TUITE, Ashleigh R.; FISMAN, David N.; GREER, Amy L. Mathematical modelling of COVID-19 transmission and mitigation strategies in the population of Ontario, Canada. **Canadian Medical Association Journal**, v. 192, n. 19, p. 497-505, mai. 2020. Doi: <https://doi.org/10.1503/cmaj.200476>

WANG, Chen et al. A novel coronavirus outbreak of global health concern. **Lancet**, Reino Unido, v. 395, n. 10223, p.470-473, fev., 2020. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30185-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30185-9)

WENHAN, CLAIR.; SMITH, JULIA.; MORGAN ROSEMARY. COVID-19: the gendered impacts of the outbreak. **The Lancet**, v. 395, n. 10227, p. 846-848, 2020.

WONG, MATTHEW C. et al. Evidence of recombination in coronaviruses implicating pangolin origins of nCoV-2019. **BioRxiv**, fev. 2020. Doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.07.939207>

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. Novel Coronavirus (COVID-19): situation report – 11. Disponível em: [https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200131-sitrep-11-ncov.%20pdf?sfvrsn=de7c0f7\\_4](https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200131-sitrep-11-ncov.%20pdf?sfvrsn=de7c0f7_4). Acesso em: 16 mar. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. Novel Coronavirus (COVID-19): situation report - 11, 31 jan. 2020a. Disponível em: [https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200131-sitrep-11-ncov. pdf?sfvrsn=de7c0f7\\_4](https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200131-sitrep-11-ncov. pdf?sfvrsn=de7c0f7_4). Acesso em: 16 mar. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. Novel Coronavirus (COVID-19): situation report – 57, 17 mar. 2020b. Disponível em: [https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200317-sitrep-57covid-19.pdf?sfvrsn=a26922f2\\_4](https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200317-sitrep-57covid-19.pdf?sfvrsn=a26922f2_4). Acesso em: 18 mar. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. Novel Coronavirus (COVID-19): situation report – 36, 25 fev. 2020c. Disponível em: [https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200225-sitrep-36-covid-19. pdf?sfvrsn=2791b4e0\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200225-sitrep-36-covid-19. pdf?sfvrsn=2791b4e0_2). Acesso em: 16 mar. 2020.

# Covid-19:

Um olhar interdisciplinar sobre a grande pandemia do século XXI



ZHOU, Fei et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with Covid-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **Lancet**, v. 395, v. 10229, p.1054-1062, mar. 2020. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

ZHOU, Peng et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature**, v. 579, n. 7798, p.270-273, mar. 2020. Doi: <10.1038/s41586-020-2012-7>.

ZHU, Na et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. **The New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 8, p. 727–733, 2020. Doi: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>



## CAPÍTULO 3

### DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DO COVID-19

**PALAVRAS-CHAVE:** Método diagnóstico. PCR. Elisa. Ensaio sorológico. Exames bioquímicos.

#### INTRODUÇÃO

##### **Emyr Hiago Bellaver<sup>1</sup>**

1 Biomédico patologista clínico e microbiologista, Mestre em Ciência e Biotecnologia. Núcleo de Ciências da Saúde da Universidade Alto Vale do Rio do Peixe- UNIARP. ORCID: 0000-0002-7169-1000. Rua Victor Baptista Adami, 800. Caçador-SC. CEP 89500-199. E-mail: hi.agobellaver@hotmail.com. Fone/Fax: (49)3561-6269.

##### **Claudriana Locatelli<sup>2</sup>**

2 Farmacêutica Bioquímica, Doutora em Farmácia. Programa de Pós-Graduação em Desenvolvimento e Sociedade da Universidade Alto Vale do Rio do Peixe – UNIARP. ORCID: 0000-0003-4708-6641. E-mail: claudriana@uniarp.edu.br

##### **Vilmair Zancanaro<sup>3</sup>**

3 Farmacêutica Bioquímica, Mestre em Ciências e Biotecnologia. Núcleo de Ciências da Saúde da Universidade Alto Vale do Rio do Peixe – UNIARP. ORCID: 0000-0002-7579-041X. Rua Victor Baptista Adami, 800. Caçador-SC. CEP 89500-199. E-mail: vilmair@uniarp.edu.br.

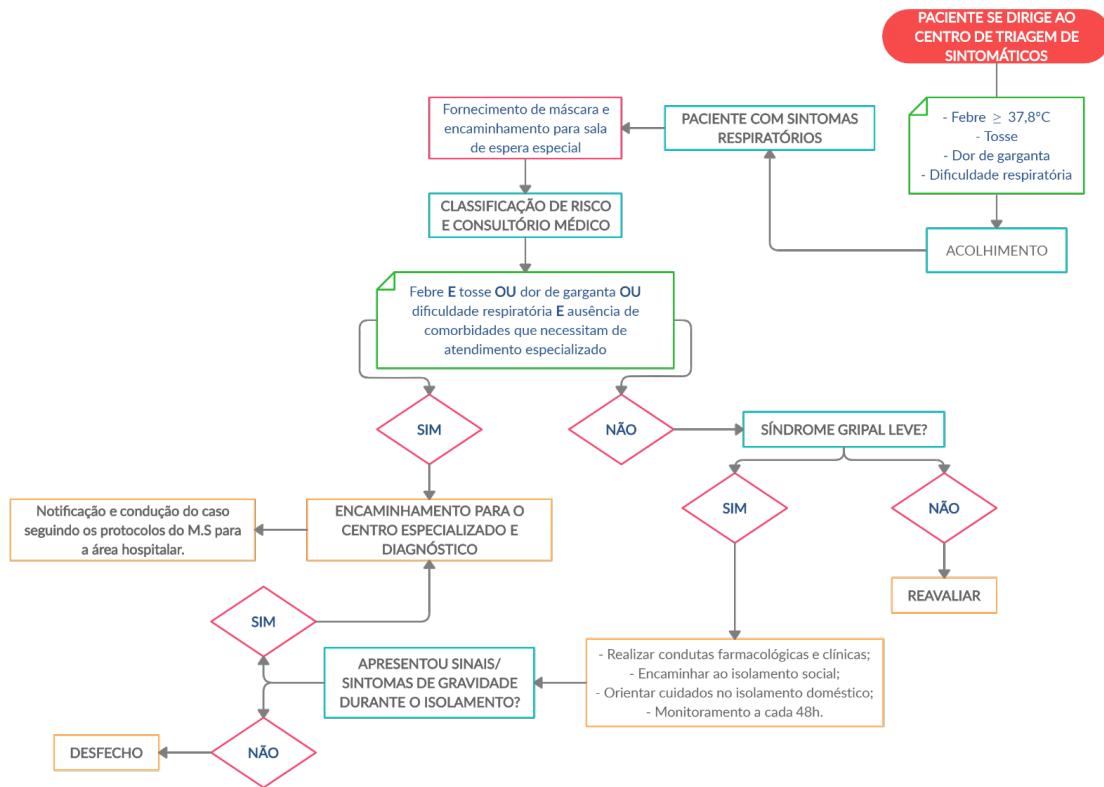
Os CoVs se tornaram um dos principais patógenos envolvidos em surtos emergentes de doenças das vias respiratórias (PERLMAN; NETLAND, 2009). Por razões ainda não explicadas concretamente, esses vírus podem atravessar barreiras entre espécies e causar em humanos doenças que variam desde o resfriado até Síndromes Respiratórias Agudas Graves (SARS) e a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS) (CASCELLA et al., 2020).

O reconhecimento precoce de sinais, de sintomas e o diagnóstico rápido são de extrema importância para impedir a cadeia de transmissão viral e, assim, promover cuidados de suporte em tempo hábil (OLIVEIRA; MATOS; MORAIS, 2020; PADHI et al., 2020). Para isso, o Ministério da Saúde criou um fluxograma a fim de otimizar a triagem de pacientes suspeitos com COVID-19 (Figura 1), enquanto a Organização Mundial da Saúde (WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020c) estipulou diretrizes clínicas à classificação dos pacientes na ordem de suspeitos, confirmados e curados e enfatizou que o diagnóstico de um indivíduo deve basear-se em critérios epidemiológicos e clínicos associados a uma avaliação da probabilidade de infecção. Tais diretrizes foram atualizadas posteriormente pelo Ministério da Saúde do Brasil (BRASIL, 2020b) (Figura 1).

A OMS recomenda, para diagnóstico, a coleta de amostras do trato respiratório superior (swab de nasofaringe, orofaringe ou lavagem orofaríngea), do trato respiratório inferior (lavado bronco-alveolar em pacientes submetidos a ventilação mecânica), escarro expectorado e aspirado endotraqueal. Além disso, amostras de sangue, fezes e urina podem ser utilizadas também para diagnóstico; para estudos *post-mortem*, pode-se considerar a coleta do tecido pulmonar para análise, contudo tais coletas devem-se realizar dentro das normas de biossegurança e por uma equipe de profissionais altamente treinada e qualificada (CASCELLA et al., 2020; WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020a; YAN; CHANG; WANG, 2020).



Figura 1: Fluxograma para otimização da triagem de pacientes portadores de sintomatologias do trato respiratório em tempos de pandemia COVID-19



Fonte: Brasil (2020a) modificado.



Figura 2: Classificação dos casos de COVID-19



**Fonte:** Brasil (2020b) e World Health Organization (2020b) modificado.

## BIOSSEGURANÇA

É fundamental garantir a segurança e a proteção adequadas aos profissionais da saúde a fim de minimizar o risco de espalhar a infecção para outros colaboradores, pacientes e comunidade em geral e, assim, garantir o nível de qualidade apropriado aos centros de coleta de amostras para diagnóstico de COVID-19 (TARANTINI et al., 2020).

Cabe, aos laboratórios e aos centros de coleta, a elaboração de Procedimentos Operacionais Padrões (POPs) adequados à coleta, ao transporte e ao manuseio de amostras biológicas uma vez que todas as amostras coletadas para investigação se devem considerar potencialmente infecciosas. Tais ações devem ser tomadas após a avaliação de risco das análises aos colaboradores



com o intuito de garantir a segurança na execução dos testes (WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020d).

A paramentação adequada dos profissionais que prestam serviço aos suspeitos ou aos acometidos por COVID-19 é uma medida de biossegurança essencial para evitar o contágio e a transmissão viral desde que realizada de maneira correta. O primeiro passo à paramentação adequada é reunir todos os Equipamentos de Proteção Individual de que se necessita, lavar as mãos e, então, colocar o capote, ou avental descartável, seguido da máscara de proteção N95 ou cirúrgica, na sequência as luvas nitrílicas/látex de uso descartável, os óculos de proteção e, por fim, o protetor facial ou o capuz. Para a desparamentação se dar de maneira correta, deve ocorrer na ordem inversa, ou seja, retirando-se as roupas e as luvas de proteção, os óculos, a máscara e, por fim, proceder à higienização das mãos com água, sabão e álcool 70% (DOS SANTOS et al., 2020).

Ao proceder à coleta das amostras, o profissional deve assegurar as condutas de biossegurança, a qualidade dos equipamentos e dos protocolos que norteiam a obtenção de cada tipo de material para sequenciamento genético ou determinação de anticorpos contra Sars-Cov-2.

### COLETA DE AMOSTRAS PARA DIAGNÓSTICO DE COVID-19

Considerando amostras da cavidade nasal, trato respiratório superior e inferior (Tabela 1), deve-se usar swab de fibra sintética com hastes de plástico ou de arame; não se recomenda o uso de hastes de alginato de cálcio tampouco de madeira, tendo em vista rigidez dos materiais e por tais tipos poderem conter substâncias que inativam alguns vírus e inibem o teste de reação em cadeia da polimerase (PCR) (MASH, 2020).

As amostras devem ser encaminhadas ao laboratório de análise o mais rápido possível. As amostras líquidas deverão ser transportadas em posição vertical a fim de evitar acidentes como seu extravasamento e para que os swabs, quando for o caso, ficarem encharcados. Em regra, deverão ser transportadas e armazenadas entre 2-8°C, utilizando solução salina estéril para armazenado, sendo o uso de meio Amie e meios de transporte viral recomendados. Após a coleta, as amostras deverão ser analisadas entre 24h e 72h. Quando houver atrasos na entrega do material ao laboratório, recomenda-se, ainda, que as amostras sejam congeladas a -20°C ou, preferencialmente, a -70°C e enviadas em gelo seco, sobretudo deve-se evitar o congelamento e o descongelamento das amostras (CDC - CENTER DISEASE CONTROL, [s.d.]; LI et al., 2020a; LING et al., 2020; MASH, 2020; WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020a).

Além das amostras citadas na Tabela 1, coleta de amostras de sangue em tubos com gel separador de coágulo deve ser considerada para diagnóstico no que concerne à pesquisa de imunoglobulinas por testes não imunocromatográficos. As amostras devem ser coletadas na primeira semana do surgimento dos



sintomas e de duas a três semanas após para detecção de fase crônica. Amostras de sangue total com EDTA também podem ser elencadas para tais testes, dependendo do protocolo de cada laboratório (PADHI et al., 2020).

**Tabela 1.** Orientações para coleta de amostras do trato respiratório superior e inferior.

Sítio	Materiais coletados	Orientações
<b>Nasofaringe*</b>	Swab estéril	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inserir o swab paralelo ao palato até encontrar resistência ou a distância equivalente da orelha à narina do paciente.</li> <li>- Delicadamente, girar o swab por alguns segundos para absorver as secreções e, ainda em movimento, deve-se retirar o swab do sítio anatômico;</li> <li>- Pode-se coletar com o mesmo swab em ambos os lados das narinas, contudo não é necessário caso a primeira coleta já esteja saturada de amostra.</li> </ul>
<b>Orofaringe*</b>	Swab estéril	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inserir o cotonete na região posterior da faringe e tonsilas, girando delicadamente a haste para que se colete o material e, evitando tocar em órgãos da cavidade oral, retirar o swab.</li> </ul>
<b>Swab nasal profundo</b>	Swab estéril	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Com auxílio de um swab de plástico, inclinar a cabeça do paciente a 70° para trás;</li> <li>- Inserir o swab na cavidade nasal até encontrar a resistência dos cornetos;</li> <li>- Delicadamente, girar o swab por alguns segundos e, ainda em movimento, retirá-lo da cavidade nasal;</li> <li>- Repetir o procedimento na outra narina.</li> </ul>
<b>Swab nasal anterior</b>	Swab estéril	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inserir o swab cerca de 1cm dentro de uma narina, firmemente segurá-lo e então coletar amostra da membrana nasal, girando o swab entre dez a 15 segundos;</li> <li>- Pode-se coletar a amostra de ambas as narinas com o mesmo swab.</li> </ul>
<b>Lavagem nasofaríngea</b>	Aspirado nasofaríngeo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Com a cabeça do paciente levemente inclinada para trás, injetar na narina, aproximadamente, 1,5mL de solução salina não bacteriostática 0,9% pH 7,0;</li> <li>- Com um cateter conectado a um aparelho de succção, aspirar a solução juntamente</li> </ul>



		com o fluido de muco produzido pelo paciente;
		- As recomendações para inserções do cateter seguem as mesmas do swab de nasofaringe.
<b>Lavado bronco-alveolar</b>	Aspirado brônquico	- Proceder com o protocolo de aspiração traqueal do paciente sob ventilação mecânica; Coletar o material em um bronquinho, devidamente estéril e com boa capacidade de vedação.
<b>Escarro</b>	Expectoração profunda	- Fornecer, ao paciente, água para enxaguar a boca; - Orientar o paciente para expectorar o escarro da tosse profunda diretamente em um frasco de boca larga e estéril, à prova de vazamentos, com tampa de rosca e vedação apropriada.
<b>Biopsia ou autópsia pulmonar</b>	Tecido pulmonar	- A coleta deve proceder de maneira cirúrgica e estéril, garantindo a segurança interina do paciente, em caso de vida, ou sua dignidade em <i>post-mortem</i> ; - A amostra deve ser armazenada em frasco estéril, devidamente vedado, contendo meio de transporte viral.

\*Para aumentar a carga viral, os swabs de oro e nasofaringe podem ser transportados no mesmo tubo.

**Fonte:** CDC (2020), Mash (2020), PADHI et al. (2020) e World Health Organization (2020a) adaptado.

A coleta adequada de amostras é uma das etapas mais importantes para o diagnóstico. Uma amostra coletada erroneamente pode levar a resultados falsos negativos, dificultando e atrasando o diagnóstico e prognóstico favoráveis ao paciente (CDC - CENTER DISEASE CONTROL, 2020).

As análises de sequenciamento das amostras deverão ser feitas em ambientes nível II de biossegurança, enquanto a cultura viral ou os ensaios de neutralização das amostras, antes da PCR, dever-se-ão realizar em ambiente de biossegurança nível III. Antes e após os ensaios, substâncias desinfetantes apropriadas, com atividade contra o envelope viral, devem ser usadas, ao exemplo de álcool, hipoclorito, peróxido de hidrogênio, compostos quaternários de amônio, dentre outros (WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020d).



### MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO LABORATORIAL PARA SARS-CoV-2

#### Método de *Polymerase Chain Reaction (RT-PCR)*

O método eletivo para diagnóstico do novo coronavírus realiza-se por meio das técnicas de *Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction (RT-PCR, reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa)* em tempo real com o sequenciamento parcial ou total do genoma viral. Até o presente momento, a RT-PCR permanece como padrão de referência ao diagnóstico definitivo de infecção por COVID-19 apesar dos relatos de resultados falso-negativos (devido à material celular insuficiente ou a técnicas inadequadas de detecção e extração) diante de achados radiológicos positivos (ARAUJO-FILHO et al., 2020; MASH, 2020; MEYER; DROSTEN; MÜLLER, 2014).

As amostras para RT-PCR são, sobretudo, as do trato respiratório. O Ministério da Saúde do Brasil recomenda que as amostras sejam coletadas entre o 3º e 7º dia dos sintomas, uma vez que a carga viral, nesse período, será maior. Pode-se coletar, também, até o 10º dia, mas não é muito aconselhável, uma vez que, a partir do sétimo dia, a positividade do exame entra em declínio. Entre o 15º e o 39º dias, após infecção, a sensibilidade diminui até 45% devido à incubação viral. Contudo, orienta-se a coleta de amostras para RT-PCR quando houver compatibilidade de sintomatologias com o quadro patológico de COVID-19 ou quando houver necessidade de confirmação de infecção (BRASIL - MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020c; BRUCE et al., 2020).

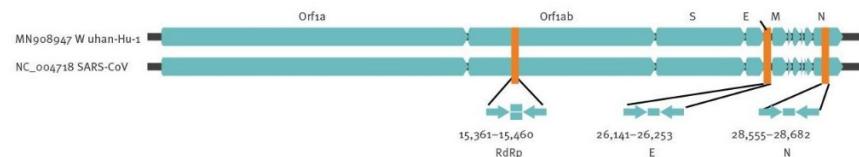
As detecções do genoma viral por amplificação de seu material genético têm se mostrado altamente sensível e específico para infecções por Sars-CoV e MERS-CoV, com taxas de 50 a 79%, dependendo do protocolo utilizados, o tipo da amostra utilizada e o número de amostras clínicas coletadas (LI et al., 2020b).

A confirmação de casos de COVID-19 baseia-se na detecção de RNA viral por Técnicas de Amplificação de Ácido Nucleico (NAAT) por RT-PCR, que, embora seja uma técnica de estabilidade insuficiente e tempo de processamento relativamente longo, corresponde às necessidades de diagnóstico (AI et al., 2020). Cada país possui seu protocolo de determinação viral, contudo os genes virais direcionados até agora incluem os genes N, E, S, ORF 1b-nsp14, ORF1ab e RdRp de acordo com Sars-CoV e outras 375 sequências de amplificação do material genético viral registradas, tirando as repetições até 1º de janeiro de 2020 no GeneBank (CORMAN et al., 2020; PADHI et al., 2020).

No Brasil, o protocolo, até então adotado para diagnóstico de COVID-19, é o protocolo *Charité*, desenvolvido pelo hospital que leva o nome do protocolo, situado em Berlim, na Alemanha. Tal protocolo baseia-se na detecção de três diferentes genes: N (gene da proteína do núcleo-capsídeo), E (gene da proteína do envelope viral) e RdRp (gene RNA dependente de RNA polimerase), sendo esse último específico para coronavírus SARS, incluindo o Sars-CoV-2 (Figura 3) (BRASIL, 2020b; OPAS, 2020).



**Figura 3:** Posições relativas de amplicons no coronavírus SARS e novo coronavírus 2019



Os números dos amplicons são posições do genoma Sars-CoV, GeneBank NC\_004718.

**Fonte:** Corman et al. (2020), página 3.

Embora a técnica seja confiável, a qualidade da amostra é fundamental para o processo. Assim, alguns erros de coleta que levam à insuficiência da amostra, coleta tardia ou adiantada, envio e/ou manuseio errôneo, bem como a conservação do material e os materiais utilizados para tal implicam diretamente na qualidade do exame, fazendo com que esse não colabore nas confirmações de casos suspeitos devido a erros de qualidade que geram falsos-negativos (AI et al., 2020; LIPPI; PLEBANI, 2020; WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020a; YANG et al., 2020).

Quando resultados de NAAT são negativos e, mesmo assim, há fortes indícios epidemiológicos para suspeita de COVID-19, amostras de soro para testes sorológicos deverão ser levadas em consideração além de exames de imagem (WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020a).

## ENSAIOS SOROLÓGICOS

Detecção precoce seguida de notificação, isolamento e diagnóstico precoces mostram-se úteis no tratamento de pacientes com COVID-19 (GUAN et al., 2020). A variedade de testes diagnósticos, frente à atual situação de saúde mundial instaurada pelo novo coronavírus, deve-se ampliar para atender de forma rápida, eficiente e complementar a confirmação e mapeamento de casos a fim de que se possa conter tal pandemia. Logo, a detecção de anticorpos IgG e IgM anti-Sars-CoV-2 torna-se uma opção suplementar ao diagnóstico molecular do vírus (LIU et al., 2020c).

Na imunidade adaptativa, anticorpos da classe IgM são os primeiros a ser produzidos pelos plasmócitos, por isso estão relacionados a infecções recentes. Anticorpos IgM para coronavírus podem ser detectados no sangue de pacientes contaminados de 3-6 dias após a infecção por SARS, enquanto a classe IgG, que indica a produção de anticorpos de memória, pode ser determinada após 8 dias de infecção. O número de anticorpos aumenta rapidamente após o 7º dia da patologia, sendo que, no 15º dia, seus níveis chegam a 100%. O tempo médio de soroconversão é de 11 dias para anticorpos totais, 12 dias para IgM e, aproximadamente, 14 dias para IgG, podendo os



anticorpos ficar presentes por até 30 semanas (LEE et al., 2010; LI et al., 2020c; LIU et al., 2020c; OKBA et al., 2020; YAN; CHANG; WANG, 2020).

A determinação das imunoglobulinas, por enzima imunoensaio ou imunocromatografia, auxilia no mapeamento da população assintomática, mas não possui função de diagnóstico, ou seja, a positividade do teste deve ser confirmada com coleta de amostra de swab do trato respiratório e RT-PCR (BRASIL - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2020).

### MÉTODO ELISA – ENZIMA IMUNOENSAIO

De modo geral, os ensaios sorológicos são métodos precisos e eficientes para a triagem de muitos patógenos, pois a possibilidade de detecção de anticorpos, de fase aguda ou memória, podem ser detectados por ensaios do tipo ELISA, que possui capacidade de processamento alta e requisitos menos rigorosos à obtenção das amostras (OKBA et al., 2020).

Alguns kits para ensaios sorológicos foram desenvolvidos e estabelecidos a fim de detectar SARS-CoV e MERS-CoV, incluindo, principalmente, ensaio de imunoabsorção (ELISA), ensaio de quimioluminescência (CLIA), ensaio de imunofluorescência (IFA) e *Western Blot* (WB). Desses métodos, o ELISA e o CLIA são considerados mais adequados à triagem de primeira linha devido ao grande rendimento, ao curto tempo de processamento e ao simples procedimento operacional, enquanto o ensaio de amplificação de material genético deve ser utilizado para fins de confirmação de diagnóstico (GUAN et al., 2020; YAN; CHANG; WANG, 2020).

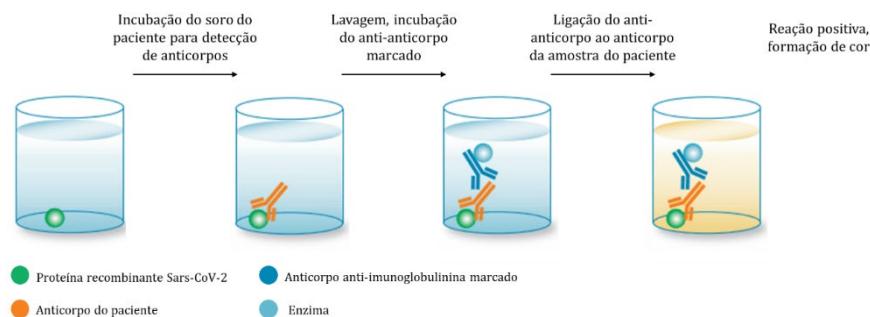
A questão básica dos ensaios sorológicos é a fonte do antígeno. Uma vez que o vírus tenha sido isolado dos pacientes, por via sérica, o lisado celular ou sobrenadante das células infectadas pode ser usado para ensaios sorológicos. No entanto, antes da utilização das amostras, a inativação viral precisa ser realizada em ambiente de biossegurança nível 3. A inativação adequada do vírus, sem reduzir a imunogenicidade dos抗ígenos, é um processo que pode limitar o uso dos testes sorológicos para diagnóstico viral haja vista ser passivo de falhas operacionais. Outra questão que pode se dar é a reação cruzada com outras proteínas virais de coronavírus humanos, contudo o clone de genes virais imunogênicos em plasmídeos de expressão procarióticos ou eucarióticos, a purificação de proteínas e o uso de抗ígenos recombinantes podem ser considerados para superar as desvantagens da técnica (MEYER; DROSTEN; MÜLLER, 2014; WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

O método ELISA indireto, mais utilizado, consiste no uso de placas, geralmente com 96 poços, nas quais se encontram neutralizadas proteínas estruturais recombinantes virais, por exemplo, do domínio S1, nucleocapsídeo (rN), superfície (rS) de Sars-CoV-2 e, em seguida, amostras do paciente em diversas concentrações podem ser dispensadas sobre os poços a fim de que, na presença de anticorpos, esses formem um complexo na parede do poço. Na sequência, um anti-anticorpo marcado é acrescentado à reação; após sua revelação com um substrato, o produto terá a produção de cor, que é lida em



comprimentos de onda na faixa de 450nm ou de acordo com a bula do fabricante do kit (Figura 4) (OKBA et al., 2020).

**Figura 4:** Enzima imunoensaio indireto para COVID-19



**Fonte:** Os autores. Imagem <[bio.rad.com](http://bio.rad.com)>

A sensibilidade da detecção de anticorpos IgM à base de proteínas recombinantes da proteína S do vírus parece ser, significativamente, maior do que a proteína do nucelocapsídeo (rN). O ELISA possui alta sensibilidade, principalmente, à detecção de anticorpos no soro após 10 dias do início da doença, sendo um método complementar importante ao diagnóstico de COVID-19 (LIU et al., 2020a).

Quando um paciente tem evidências de soroconversão, ao menos em um teste de triagem, e confirmação por um ensaio de neutralização, em amostras colhidas com pelo menos 14 dias de intervalo, esse paciente pode ser considerado positivo para COVID-19. Na SARS, uma resposta elevada de anticorpos neutralizantes é associada a estágios mais longos da doença (YAN; CHANG; WANG, 2020).

Em raros casos, quando não é possível a realização de NAAT, o teste sorológico pode ser realizado para diagnóstico em conjunto com a clínica médica (WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018). O uso simultâneo de ensaios de anticorpos e RT-PCR melhora a sensibilidade dos diagnósticos e é recomendada pelas instituições de saúde (BRASIL - MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020c; WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020b; YONG et al., 2020).

## ENSAIOS IMUNOCROMATOGRÁFICOS

Os ensaios de imunocromatografia são testes rápidos, de fácil execução, não necessitam de equipamentos dispendiosos para sua realização e fornecem resultados entre 10 e 30 minutos. Em geral, tais testes são realizados utilizando uma tira teste de ouro ou de prata coloidal, utilizando 10 µL de soro ou de plasma ou 20 µL de amostras de sangue total, colhida por punção capilar, e 100 µL de uma solução condutora. Os testes se limitam à detecção de anticorpos da classe IgG ou IgM contra Sars-CoV-2 (Figura 5) (BRASIL - AGÊNCIA

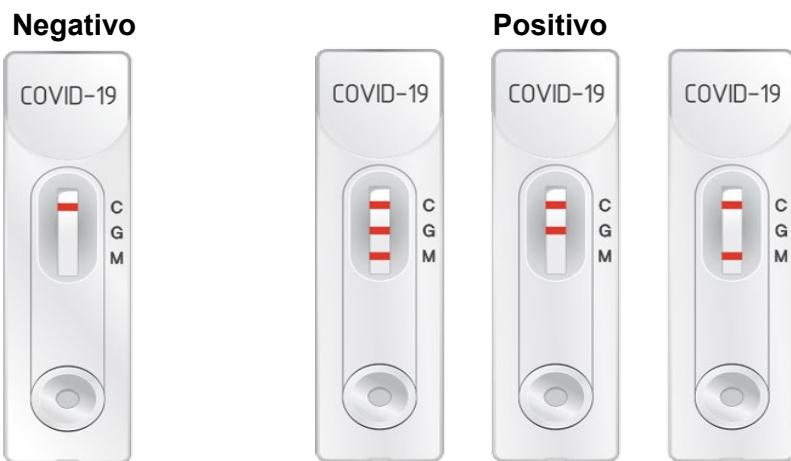


NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2020; PAN et al., 2020; SHEN et al., 2020).

Um inconveniente do teste é a oscilação da sensibilidade do ensaio. O limiar de detecção de anticorpos da classe IgG e IgM, de um a sete dias do início dos sintomas de COVID-19, é relativamente baixo, contudo, o estágio tardio (mais de quinze dias) apresenta sensibilidade de detecção de 74,2% para IgM e 96,8% para IgG, não sendo um método recomendado para o teste inicial de COVID-19. Embora a imunocromatografia seja caracterizada como um método de detecção rápido e sensível para Sars-CoV-2, trata-se de um teste qualitativo, ou seja, não denota a real quantidade de anticorpos presentes no material do paciente, ao contrário do teste de ELISA (IMAI et al., 2020; PAN et al., 2020).

A utilidade clínica dos testes sorológicos para COVID-19, na busca de抗ígenos contra o novo coronavírus, é controversa devido ao período de janela imunológica, ou seja, entre o início dos sintomas e o aparecimento de imunoglobulinas da classe IgG e IgM (GUO et al., 2020; ZHAO et al., 2020). Interpretações dos resultados requerem uma compreensão dos seus pontos fortes e de suas limitações, devendo o uso de exames complementares, ao exemplo da radiografia de tórax, correlacionados à clínica médica, na ausência de testes moleculares, ser considerados (IMAI et al., 2020; RASHID et al., 2020).

**Figura 5:** interpretação do resultado do teste rápido para o covid-19 IgG/IgM



**Negativo:** Ausência de IgM nem IgG específicas para SARS-CoV-2 indica que não há infecção viral ou essa se encontra numa fase inicial em que não houve o desenvolvimento de anticorpos. Refazer o teste em alguns dias, levando em consideração o quadro clínico. **Positivo:** IgM e IgG positivos: indica resposta imune específica, infecção há pelo menos sete dias. IgG positivo e IgM negativo: indica doença em fase convalescente ou possível imunização. Deve ser avaliado junto ao quadro clínico. IgM positivo e IgG negativo: indica resposta imune recente, infecção há sete dias ou menos.

**Autor:** Os autores. Imagem <[dfl.com.br/covid19/](http://dfl.com.br/covid19/)>



### EXAMES BIOQUÍMICOS

Exames bioquímicos são, normalmente, utilizados como auxiliares no diagnóstico clínico de várias doenças. Embora, para COVID-19, exames bioquímicos não possam confirmar um quadro de infecção por Sars-Cov-2, podem auxiliar na verificação da gravidade da doença bem como da resposta terapêutica.

Alguns estudos clínicos avaliaram a resposta bioquímica dos indivíduos infectados por Sars-Cov-2 e mostraram alterações significativas em alguns parâmetros hematológicos e bioquímicos que indicam lesões graves em tecidos como rim, fígado e coração (HENRY et al., 2020; LIU et al., 2020b; YUAN et al., 2020).

Henry et al. (2020) realizaram um estudo de metanálise e avaliaram 21 trabalhos que relatavam dados laboratoriais de pacientes com COVID-19. A tabela 2 resume as alterações laboratoriais observadas em pacientes com a doença em estágio grave a fatal.

**Tabela 2:** Alterações laboratoriais mais relevantes em pacientes com COVID-19 em estágios avançados

Parâmetros Hematológicos	Parâmetros Bioquímicos	Parâmetros de Coagulação	Marcadores de Inflamação
↑ Leucócitos	↓ Albumina sérica	↑ Tempo de protrombina	↑ VHS
↑ Neutrófilos	↑ ALT	↑ Dímero - D	↑ PCR
↓ Linfócitos	↑ AST		↑ Ferritina sérica
↓ Plaquetas	↑ Bilirrubina total		↑ Procalcitonina
↓ Eosinófilos	↑ Ureia		↑ IL-2
↓ Hemoglobina	↑ Creatinina		↑ IL-6
	↑ LDH		↑ IL-8
	↑ Mioglobina		↑ IL-10
	↑ CK-MB		
	↑ Troponina I		

ALT (alanina aminotransferase), AST (aspartato aminotransferase), LDH (Lactato desidrogenase), CK-MB (creatina quinase fração MB), VHS (velocidade de hemossedimentação), PCR (proteína-C-reativa), IL (interleucina).

**Fonte:** Henry et al. (2020), modificado.

Normalmente, nas infecções virais, observa-se um aumento de leucócitos devido ao aumento no número de linfócitos, os quais são capazes de auxiliar na eliminação do vírus. Em outras doenças causadas pelo coronavírus como a SARS e a MERS, observa-se isso, entretanto, na infecção pelo Sars-Cov-2, nota-se uma redução de linfócitos com aumento de neutrófilos e linfócitos CD4+. Esses dados podem auxiliar na avaliação da evolução clínica do paciente



sendo um preditor de gravidade e de prognóstico (FAN et al., 2020; LIU et al., 2020b; QU et al., 2020).

O aumento dos biomarcadores cardíacos (Mioglobina, CK-MB e troponina I) indicam a severidade da doença, visto que esse aumento ocorre, especialmente, em pacientes que progridem para óbito, sugerindo injúria cardíaca causada pelo vírus que progride para falência múltipla de órgãos (CHEN et al., 2020; HENRY et al., 2020).

Os biomarcadores de dano hepático (AST e ALT) e renal (ureia e creatinina) encontram-se significativamente elevados nos pacientes graves de COVID-19, associando-se a alterações na coagulação sanguínea evidenciada pelo aumento do tempo de protrombina (HUANG et al., 2020; LIU et al., 2020b; YUAN et al., 2020).

A tempestade de citocinas pró-inflamatórias (IL-2, IL-6, IL-8 e IL-10), o aumento da proteína C reativa e o aumento da velocidade de hemossedimentação sugerem o desenvolvimento da síndrome de resposta inflamatória sistêmica nos pacientes graves de COVID-19, o que dificulta a resposta terapêutica (HENRY et al., 2020; HUANG et al., 2020; YUAN et al., 2020).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O diagnóstico precoce é uma das formas mais exitosas para um bom prognóstico na resolutividade dos casos de COVID-19. A amplificação do material genético viral (RT-PCR), de amostras do trato respiratório, é o método padrão para diagnóstico de Sars-CoV-2. Ensaios de determinação de anticorpos são rápidos, de baixo custo e sensíveis, contudo, poucas vezes específicos, não tendo valor diagnóstico, necessitando de exames complementares, como os de imagem, por exemplo. Após o diagnóstico de Sars-CoV-2, os exames bioquímicos complementares mostram-se eficientes na avaliação do prognóstico e da resposta terapêutica dos pacientes. Portanto, após o diagnóstico de Sars-CoV-2, o indivíduo precisa ser acompanhado clínica e laboratorialmente para avaliação da evolução clínica.

## REFERÊNCIAS

AI, T.; YANG, Z.; HOU, H.; ZHAN, C.; CHEN, C.; LV, W.; TAO, Q.; SUN, Z.; XIA, L. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*, p. 200642, 26 fev. 2020.

ARAUJO-FILHO, J. DE A. B.; SAWAMURA, M. V. Y.; COSTA, A. N.; CERRI, G. G.; NOMURA, C. H.; ARAUJO-FILHO, J. DE A. B.; SAWAMURA, M. V. Y.; COSTA, A. N.; CERRI, G. G.; NOMURA, C. H. Pneumonia por COVID-19: qual



o papel da imagem no diagnóstico? **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 46, n. 2, 2020.

**BRASIL - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Testes para Covid-19: perguntas e respostas.** Brasília, DF: [s.n.].

**BRASIL - MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo de manejo clínico do coronavírus (COVID-19) na Atenção Primária à Saúde.** Brasília - DF, 1 mar. 2020a.

**BRASIL - MINISTÉRIO DA SAÚDE. Doença pelo Coronavírus 2019: Atualização das Definições de Casos.** Brasília, DF: [s.n.]. Disponível em: <<http://plataforma.saude.gov.br/novocoronavirus/>>. Acesso em: 21 maio. 2020b.

**BRASIL - MINISTÉRIO DA SAÚDE. Diretrizes para diagnóstico e tratamento da COVID-19.** Brasília - DF: [s.n.].

BRUCE, E. A.; TIGHE, S.; HOFFMAN, J. J.; LAAGUIBY, P.; GERRARD, D. L.; DIEHL, S. A.; LEONARD, D. G. B.; HUSTON, C. D.; KIRKPATRICK, B. D.; CROTHERS, J. W.; DRAGON, J.; BOTTON, J. RT-qPCR detection of SARS-CoV-2 RNA from patient nasopharyngeal swab using qiaqen rneasy kits or directly via omission of an rna extraction step. **bioRxiv**, 21 mar. p. 1-10. 2020.03.20.001008, 21 mar. 2020.

CASCELLA, M.; RAJNIK, M.; CUOMO, A.; DULEBOHN, S. C.; DI NAPOLI, R. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). **StatPearls**, 6 abr. 2020.

CASCELLA, M.; RAJNIK, M.; CUOMO, A.; DULEBOHN, S. C.; DI NAPOLI, R. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). **StatPearls**, 6 abr. 2020.

**CDC - CENTER DISEASE CONTROL. Preparation of Viral Transport Medium.** Atlanta, Giorgia: [s.n.].

**CDC - CENTER DISEASE CONTROL. Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens for COVID-19.** Atlanta, Geórgia: [s.n.].

CHEN, C.; YAN, J. T.; ZHOU, N.; ZHAO, J. P.; WANG, D. W. Analysis of myocardial injury in patients with COVID-19 and association between concomitant cardiovascular diseases and severity of COVID-19. **Zhonghua xin xue guan bing za zhi**, v. 48, n. 0, p. E008, 6 mar. 2020.

CORMAN, V. M. et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. **Eurosurveillance**, v. 25, n. 3, 23 jan. 2020.

DOS SANTOS, A. C. R. B.; CARVALHO, A. A.; RIBEIRO, C. F. DE M.; SANTANA, H. T.; DE MOURA, H. L. C. A.; BARROS, L. DE S.; DE OLIVEIRA, L. S. DA C.; COSTA, M. M. DE M.; GONÇALVES, M. R. S.; NOGUEIRA, M. D. S. DA P. N. **Nota técnica GVIMS/GGTES/ANVISA No 04/2020 Orientações para serviços de saúde: Medidas de prevenção e controle que devem ser**



adotadas durante a assistência aos casos suspeitos ou confirmados de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2). Brasília - DF: [s.n.].

FAN, B. E.; CHONG, V. C. L.; CHAN, S. S. W.; LIM, G. H.; LIM, K. G. E.; TAN, G. B.; MUCHELI, S. S.; KUPERAN, P.; ONG, K. H. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *American Journal of Hematology*, v. 95, n. 6, p. E131–E134, 19 jun. 2020.

GUAN, W. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, v. 382, n. 18, p. 1708–1720, 30 abr. 2020.

GUO, L. et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clinical Infectious Diseases*, 21 mar. 2020.

HENRY, B. M.; DE OLIVEIRA, M. H. S.; BENOIT, S.; PLEBANIA, M.; LIPPI, G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, p. 1–8, 10 abr. 2020.

HUANG, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, v. 395, n. 10223, p. 497–506, 15 fev. 2020.

IMAI, K.; TABATA, S.; IKEDA, M.; NOGUCHI, S.; KITAGAWA, Y.; MATUOKA, M.; MIYOSHI, K.; TARUMOTO, N.; SAKAI, J.; ITO, T.; MAESAKI, S.; TAMURA, K.; MAEDA, T. Clinical evaluation of an immunochromatographic IgM/IgG antibody assay and chest computed tomography for the diagnosis of COVID-19. *Journal of Clinical Virology*, v. 128, p. 104393, 1 jul. 2020.

LEE, H. K.; LEE, B. H.; SEOK, S. H.; BAEK, M. W.; LEE, H. Y.; KIM, D. J.; NA, Y. R.; NOH, K. J.; PARK, S. H.; KUMAR, D. N.; KARIWA, H.; NAKAUCHI, M.; HEO, S. J.; PARK, J. H. Production of specific antibodies against SARS-coronavirus nucleocapsid protein without cross reactivity with human coronaviruses 229E and OC43. *Journal of Veterinary Science*, v. 11, n. 1, p. 165–167, 1 mar. 2010.

LI, Q. et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *New England Journal of Medicine*, v. 382, n. 13, p. 1199–1207, 26 mar. 2020a.

LI, X.; GENG, M.; PENG, Y.; MENG, L.; LU, S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis*. Xi'an Jiaotong University, , 1 abr. 2020b.

LI, Z. et al. Development and Clinical Application of A Rapid IgM-IgG Combined Antibody Test for SARS-CoV-2 Infection Diagnosis. *Journal of Medical Virology*, p. jmv.25727, 27 fev. 2020c.

LING, Y.; XU, S. B.; LIN, Y. X.; TIAN, D.; ZHU, Z. Q.; DAI, F. H.; WU, F.; SONG, Z. G.; HUANG, W.; CHEN, J.; HU, B. J.; WANG, S.; MAO, E. Q.; ZHU, L.; ZHANG, W. H.; LU, H. Z. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. *Chinese medical journal*, 5 maio 2020.



LIPPI, G.; PLEBANI, M. Laboratory medicine resilience during coronavirus disease 2019 (Covid-19) pandemic. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 56, n. 1, p. 1–2, 2020.

LIU, W.; LIU, L.; KOU, G.; ZHENG, Y.; DING, Y.; NI, W.; WANG, Q.; TAN, L.; WU, W.; TANG, S.; XIONG, Z.; ZHENG, S. Evaluation of Nucleocapsid and Spike Protein-based ELISAs for detecting antibodies against SARS-CoV-2. *Journal of clinical microbiology*, 30 mar. 2020a.

LIU, Y. et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Science China Life Sciences*, v. 63, n. 3, p. 364–374, 1 mar. 2020b.

LIU, Y.; LIU, Y.; DIAO, B.; REN, F.; WANG, Y.; DING, J.; HUANG, Q. Diagnostic Indexes of a Rapid IgG/IgM Combined Antibody Test for SARS-CoV-2. *medRxiv*, p. 2020.03.26.20044883, 30 mar. 2020c.

MASH, B. Primary care management of the coronavirus (Covid-19). *South African Family Practice*, v. 62, n. 1, 2020.

MEYER, B.; DROSTEN, C.; MÜLLER, M. A. Serological assays for emerging coronaviruses: Challenges and pitfalls. *Virus Research*, v. 194, p. 175–183, 19 dez. 2014.

OKBA, N. M. A. et al. SARS-CoV-2 specific antibody responses in COVID-19 patients. *medRxiv*, p. 2020.03.18.20038059, 20 mar. 2020.

OLIVEIRA, E. DE S.; MATOS, M. F.; MORAIS, A. C. L. N. DE. Perspectiva de resultados falso-negativos no teste de RT-PCR quando realizado tardeamente para o diagnóstico de covid-19. *InterAmerican Journal of Medicine and Health*, v. 3, p. 1–7, 21 abr. 2020.

OPAS - ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. *Diretrizes Laboratoriais para o Diagnóstico e Detecção de Infecção pelo Novo Coronavírus (2019-nCoV)*. Brasília, DF: [s.n.]. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/downloads/>>. Acesso em: 21 maio. 2020.

PADHI, A.; KUMAR, S.; GUPTA, E.; SAXENA, S. K. Laboratory Diagnosis of Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection. In: SAXENA, S. K. (Ed.). *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. Medical Virology: From Pathogenesis to Disease Control. Singapore: Springer Singapore, 2020. p. 95–107.

PAN, Y.; LI, X.; YANG, G.; FAN, J.; TANG, Y.; ZHAO, J.; LONG, X.; GUO, S.; ZHAO, Z.; LIU, Y.; HU, H.; XUE, H.; LI, Y. Serological immunochromatographic approach in diagnosis with SARS-CoV-2 infected COVID-19 patients. *Journal of Infection*, 10 abr. 2020.

PERLMAN, S.; NETLAND, J. Coronaviruses post-SARS: Update on replication and pathogenesis. *Nature Reviews Microbiology*, v. 7, n. 6, p. 439–450, 1 jun. 2009.



QU, R.; LING, Y.; ZHANG, Y.; WEI, L.; CHEN, X.; LI, X.; LIU, X.; LIU, H.; GUO, Z.; REN, H.; WANG, Q. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with Corona Virus Disease-19. *Journal of Medical Virology*, p. jmv.25767, 17 mar. 2020.

RASHID, Z. Z.; OTHMAN, S. N.; ABDUL SAMAT, M.; ALI, U. K.; EONG, K. K. Diagnostic performance of COVID-19 serology assays. *Malaysian J Pathol* 2, v. 42, n. 1, p. 13–21, 1 abr. 2020.

SHEN, B. et al. Clinical evaluation of a rapid colloidal gold immunochromatography assay for SARS-CoV-2 IgM/IgG. *American Journal of Translational Research*, v. 12, n. 4, p. 1348–1354, 2020.

TARANTINI, G.; FRACCARO, C.; CHIEFFO, A.; MARCHESE, A.; TARANTINO, F. F.; RIGATTIERI, S.; LIMBRUNO, U.; MAURO, C.; LA MANNA, A.; CASTIGLIONI, B.; LONGONI, M.; BERTI, S.; GRECO, F.; MUSUMECI, G.; ESPOSITO, G. Italian Society of Interventional Cardiology (GISE) position paper for Cath lab-specific preparedness recommendations for healthcare providers in case of suspected, probable or confirmed cases of COVID-19. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 11 abr. 2020.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Laboratory testing for Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus**World Health Organization. Genebra: World Health Organization, jan. 2018.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases**World Health Organization. Genebra: [s.n.]. Disponível em: <<https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>>. Acesso em: 19 maio. 2020a.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases**. Genebra: [s.n.]. Disponível em: <<https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>>. Acesso em: 20 maio. 2020b.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report-94**. Genebra: [s.n.].

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Laboratory biosafety guidance related to coronavirus disease (COVID-19)**. Genebra: [s.n.]. Disponível em: <[https://www.who.int/publications-detail/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-(covid-19))>. Acesso em: 20 maio. 2020d.

YAN, Y.; CHANG, L.; WANG, L. Laboratory testing of SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-CoV-2 (2019-nCoV): Current status, challenges, and countermeasures. *Reviews in Medical Virology*, v. 30, n. 3, 17 maio 2020.

YANG, Y. et al. **Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV**



**infectionsmedRxiv** Cold Spring Harbor Laboratory Press, , 17 fev. 2020.

Disponível em:

<http://medrxiv.org/content/early/2020/02/17/2020.02.11.20021493.abstract>.

Acesso em: 19 maio. 2020

YONG, G.; YI, Y.; TUANTUAN, L.; XIAOWU, W.; XIUYONG, L.; ANG, L.; MINGFENG, H. Evaluation of the auxiliary diagnostic value of antibody assays for the detection of novel coronavirus (SARS-CoV-2). **Journal of Medical Virology**, p. jmv.25919, 22 abr. 2020.

YUAN, J.; ZOU, R.; ZENG, L.; KOU, S.; LAN, J.; LI, · XIAOHE; LIANG, Y.; DING, X.; TAN, G.; TANG, S.; LIU, · LEI; LIU, Y.; PAN, Y.; WANG, Z. The correlation between viral clearance and biochemical outcomes of 94 COVID-19 infected discharged patients. **Inflammation Research**, v. 69, p. 599–606, 2020.

ZHAO, J. et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. **Clinical Infectious Diseases**, 28 mar. 2020.



## CAPÍTULO 4

### OPÇÕES DE TRATAMENTO CONTRA INFECÇÃO PELO NOVO CORONAVÍRUS – “SARS-COV-2”

**PALAVRAS-CHAVE:** Cloroquina/Hidroxicloroquina. Plasma convalescente. Antivirais. Antioxidantes. Vacinas.

#### INTRODUÇÃO

**Marivane Lemos<sup>1</sup>**

1 Farmacêutica Bioquímica, Doutora em Ciências Farmacêuticas, Professora dos Cursos de Medicina e Farmácia e Coordenadora do Fundo de Apoio a Pesquisa da Universidade Alto Vale do Rio do Peixe – UNIARP. E-mail: marivane@uniarp.edu.br

**Talita Granemann<sup>2</sup>**

2 Farmacêutica, Mestre em Ciência e Biotecnologia, Professora e Coordenadora do Curso de Farmácia da Universidade Alto Vale do Rio do Peixe – UNIARP. E-mail: farmacia@uniarp.edu.br

**Jéssica Favarin<sup>3</sup>**

3 Farmacêutica, Mestranda em Biociências e Saúde – Universidade do Oeste de Santa Catarina – UNOESC, Professora dos Cursos de Farmácia e Medicina da Universidade Alto Vale do Rio do Peixe – UNIARP. E-mail: je\_favarin@hotmail.com

**Claudriana Locatelli<sup>4</sup>**

4 Farmacêutica Bioquímica, Doutora em Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Desenvolvimento e Sociedade da Universidade Alto Vale do Rio do Peixe – UNIARP. ORCID: 0000-0003-4708-6641. E-mail: claudriana@uniarp.edu.br

O novo surto de coronavírus ("SARS-CoV-2") trouxe um sentimento de pânico a toda a população mundial, resultando em grande preocupação à comunidade científica. Por tal motivo, equipes médicas, rapidamente, buscaram respostas associadas ao tratamento dessa pandemia, surgindo, assim, várias investigações clínicas a respeito do tratamento e da imunização para a COVID-19. Apesar desse grande número de investigações ao redor do mundo, atualmente, não há tratamento específico contra o COVID-19. Os medicamentos utilizados contra SARS-CoV-2 baseiam-se, principalmente, na eficácia desses em cepas anteriores de coronavírus, SARS-CoV e MERS-CoV (ZHAI et al., 2020).

Várias opções terapêuticas preveem controlar ou prevenir a infecção pelo novo coronavírus. Entre as alternativas em estudo, destacam-se os antivirais utilizados no tratamento de infecções causadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus da hepatite B (HBV), hepatite C (HCV) e influenza, além de opções antivirais utilizadas no tratamento de outras infecções causadas por coronavírus, a síndrome respiratória aguda grave (SARS) e a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) (DUAN et al., 2020; ZHAI et al., 2020).

Estudos clínicos e *in vitro*, também, destacam o uso de antimálagicos como a cloroquina e hidroxicloroquina, transfusão com plasma convalescente, anticorpo monoclonal, além de associação de medicamentos coadjuvantes como os antimicrobianos, os corticosteroides (metilprednisolona), os antitrombóticos, antagonistas de cálcio, os inibidores da fosfodilesterase, os antioxidantes como a melatonina, as vitaminas e a Medicina Tradicional Chinesa (XU; ZHANG, 2020; ZHAI et al., 2020; ZHANG et al., 2020a).

Além das opções terapêuticas em investigação, diante da gravidade da infecção causada pelo novo coronavírus, o mundo procura uma maneira de acabar com a pandemia. Em vista disso, iniciou uma corrida a fim de encontrar e de produzir uma vacina eficaz. No entanto, isso não é fácil, algumas previsões otimistas sugerem que essa poderia estar disponível entre 12 a 18 meses, mas os pesquisadores salientam que pode ser fisicamente impossível produzir vacina



para todos (KHAMSI, 2020; RALPH et al., 2020). Como estratégias de prevenção, as vacinas são a melhor maneira de evitar doenças infecciosas potencialmente graves como a COVID-19.

Neste capítulo, discutir-se-ão as terapias potenciais contra a COVID-19 que estão sendo investigadas em ensaios clínicos e em estudos *in vitro*, bem como as possíveis estratégias de imunização da população mundial.

### ANTIVIRAIS COMO POSSIBILIDADE TERAPÊUTICA NA INFECÇÃO POR SARS-CoV-2

Chen, Yiu e Wong (2020) identificaram, em suas análises, alguns ensaios clínicos contra a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS), que envolviam antivirais, imunomoduladores e outros tratamentos medicamentosos relacionados, não havendo resultados precisos.

Para o tratamento da SARS-CoV, escolheu-se a combinação de lopinavir com ritonavir para uso emergencial por possuir um quadro clínico mais favorável que outros medicamentos. No entanto, a terapia não forneceu benefícios conclusivos. O lopinavir é um inibidor de protease do vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) (figura 1) e normalmente se utiliza associado ao ritonavir para que este aumente sua biodisponibilidade através da inibição da enzima citocromo P450 (SHEAHAN et al., 2020).

Em um estudo retrospectivo em Hong Kong, apresentado por Chu et al. em 2004, o lopinavir a 4 mg/ml e a ribavirina a 50 mg/ml mostraram eficácia na redução do efeito citopático do coronavírus causador da SARS e a combinação desses antivirais reduziu o tempo de internação e as mortes causadas pela síndrome.

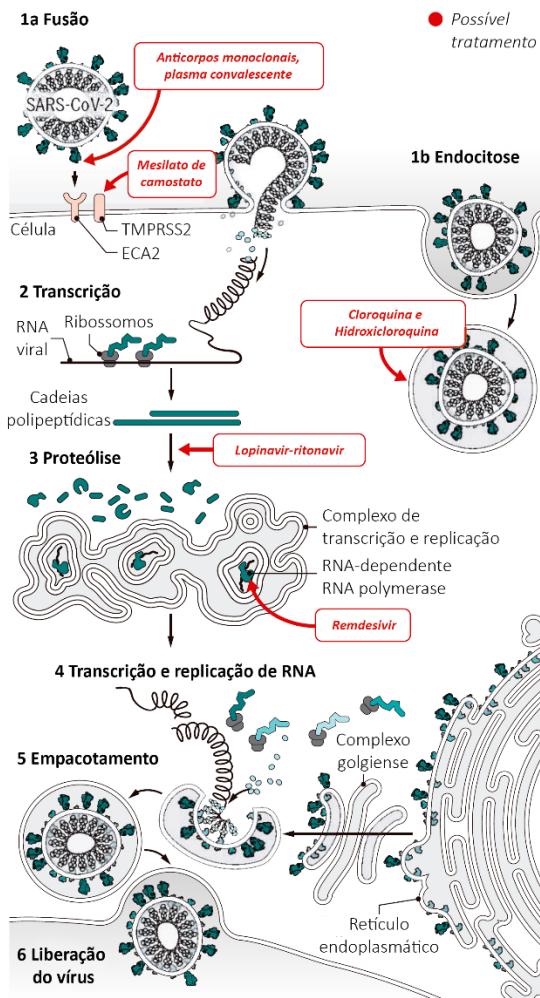
De acordo com Yavuz e Ünal (2020), o lopinavir e ritonavir mostraram-se eficazes contra o coronavírus em testes *in vitro* com células VERO. Ye et al. (2020), igualmente, demonstraram uma redução da temperatura corporal e dos parâmetros bioquímicos anormais em pacientes tratados com a combinação de lopinavir e rotonavir, porém, por apresentar um número pequeno de amostra e a ausência de alguns dados durante o tratamento, a pesquisa foi inconclusiva. O tratamento com esses antivirais, por outro lado, em estudo realizado por Young et al. (2020), não apresentou evidências de benefícios clínicos.

Em outra pesquisa com pacientes de quadro leve a moderado da COVID-19, também, não houve melhora no quadro clínico e nem diferenças estatísticas entre os grupos tratados com lopinavir, arbidol e placebo (YAVUZ; ÜNAL, 2020).

A ribavirina, que é aprovada para o tratamento da hepatite C e para o vírus sincicial respiratório, já foi testado para SARS-CoV-2, mas seus resultados são incertos mediante os potenciais efeitos adversos que causa (LI; DE CLERCQ, 2020)..



**Figura 1:** Possíveis tratamentos que podem interferir no ciclo de replicação do Sars-CoV-2



Possíveis estratégias de tratamento do COVID-19, ressaltando os possíveis mecanismos de ação dos fármacos, dando ênfase ao uso de anticorpos monoclonais e plasma convalescente, que impedem a ligação do vírus ao receptor celular (ECA2); mesilato de camosato, que bloqueia o receptor TMPRSS2; cloroquina e hidroxicloroquina, que impedem a endocitose; e lopinavir, ritonavir e remdesivir, que impedem a proteólise.

**Fonte:** Adaptado de Kupferschmidt e Cohen (2020).

Outro antiviral verificado foi o favipiravir, que atua inibindo seletivamente a RNA-polimerase dependente de RNA viral e que já havia sido testado em algumas doenças como influenza e Ebola. O sequenciamento do vírus da



COVID-19 o identificou como sendo um vírus RNA fita simples, o que demonstraria uma possível ação do favipiravir (YAVUZ; ÜNAL, 2020). Entretanto, na pesquisa de Choy et al. (2020), esse efeito aparente contra o vírus *in vitro* não se detectou em concentrações menores que 100  $\mu$ M do medicamento.

Em comparação com outros medicamentos como o arbidol, o favipiravir mostrou-se com boa taxa de melhora clínica em pacientes com COVID-19 de leve a moderado e redução da febre e de tosse em menor tempo (YAVUZ; ÜNAL, 2020).

Os resultados mostrados por Cai et al. (2020), utilizando 35 pacientes, apresentou melhor alteração na imagem do tórax e melhor prognóstico dos pacientes tratados com favirapir, porém, por não ser um estudo randomizado, seriam necessários outros testes para a confirmação de suas informações.

O remdesivir é outro medicamento do grupo dos antivirais testados para o coronavírus, pois atua inibindo a RNA polimerase dependente de RNA (RdRp) viral, interferindo na replicação do vírus (figura 1) (FERNER; ARONSON, 2020). Um estudo *in vitro* mostrou que o remdesivir é metabolizado em trifosfato de nucleosídeo ativo, que é um concorrente do trifosfato de adenosina, e que confunde o RdRp viral, acabando por terminar com a cadeia de RNA. Por ser um antiviral de amplo espectro, é promissor ao tratamento da COVID-19 (KO et al., 2020).

O tratamento de macacos *Rhesus* com remdesivir, protegeu-os da infecção e reduziu o agravamento do dano pulmonar quando administrado após o contágio por MERS-CoV e para o mesmo teste com o SARS-CoV-2. Esse estudo apresentou uma atenuação dos sintomas respiratórios quando administrado o antiviral 12 horas após a exposição ao vírus (FERNER; ARONSON, 2020).

Em testes realizados por Wang et al. (2020a), o remdensivir e a cloroquina bloquearam a infecção pelo vírus com baixa concentração micromolar em células Vero. Esse trabalho, ainda, mostrou que o antiviral inibiu o vírus de maneira eficiente em uma linhagem de células humanas sensível ao SARS-CoV-2.

Outro estudo analisou 53 pacientes com COVID-19 severa e, após a primeira dose do remdesivir, observou-se uma melhora em 68% dos pacientes que necessitavam do suporte de oxigênio e em todos os pacientes que não estavam fazendo uso de respirador, havendo piora em apenas 15% dos casos e mortalidade em 13%. No final da pesquisa, 43% dos pacientes já haviam recebido alta hospitalar (GREIN et al., 2020). Atualmente, o remdesivir está em avaliação na fase de ensaios clínicos para SARS-CoV-2 (CHOY et al., 2020).

A *Food and Drug Administration* (FDA), em maio de 2020, liberou o uso emergencial, mesmo não aprovado, de remdesivir em pacientes com COVID-19 grave, entendendo-se por grave aqueles que apresentam saturação de oxigênio  $\leq 94\%$  e que fazem uso de ventilação mecânica ou ECMO (oxigenação por membrana extracorpórea). Todos os pacientes tratados devem ter



acompanhamento clínico e laboratorial para o auxílio na detecção de eventuais efeitos adversos (FDA, 2020a).

Os efeitos adversos observados pelo uso desse medicamento incluem aumento de enzimas hepáticas, diarreia, erupção cutânea, insuficiência renal e hipotensão, sendo esses mais comuns em pacientes com ventilação mecânica (GREIN et al., 2020).

A dose sugerida, para pacientes acima de 40 kg, é única de 200 mg por via intravenosa no primeiro dia, seguida por dose de manutenção de 100 mg, uma vez ao dia, por nove dias; já pacientes que não necessitam de respiração mecânica ou ECMO, a dose de manutenção deve ser administrada por quatro dias, podendo esse tempo prolongar-se caso não haja melhora clínica. A dose pediátrica em pacientes com menos de 40 kg e uso de ventilação mecânica é de 5 mg/kg IV por um dia, seguido de 2,5 mg/kg IV por nove dias, alterando-se apenas para quatro dias a dose de manutenção em pacientes sem ventilação mecânica ou ECMO (FDA, 2020a).

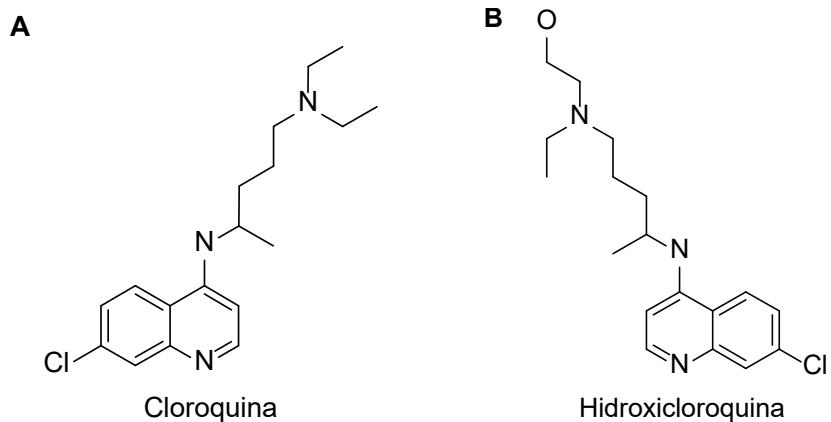
Como a maioria dos estudos sobre o tratamento da COVID-19 não é randomizado, abre-se espaço para interpretações alternativas como atenuação do vírus durante o curso da doença, aumento da experiência em gestão durante a pandemia, dentre outros questionamentos. Dessa forma, faz necessário aguardar estudos futuros randomizados e com maior número de amostra para conclusões mais precisas a respeito do uso dos antivirais (CHEN; YIU; WONG, 2020).

## ANTIPARASITÁRIOS COMO POSSIBILIDADE TERAPÉUTICA NA INFECÇÃO POR SARS-CoV-2

A cloroquina (nome IUPAC: N4- (7-Cloro-4-quinolinil) -N1, N1-dietil-1,4-pentanodiamina; figura 2<sup>a</sup>) sintetizou-se, na Alemanha, pela Bayer, em 1934, (PARHIZGAR, 2017). Mais tarde, em 1946, pela introdução de um grupo hidroxila na cloroquina, sintetizou-se, pela primeira vez, o sulfato de hidroxicloroquina (nome IUPAC: 2 - [[4-[(7-cloro-4-quinolinil) amino] pentil] etilamino] etanol sulfato; figura 2B) que possui farmacocinética semelhante, com rápida absorção gastrointestinal e eliminação renal, no entanto, demonstrou ser até 40% menos tóxica que a cloroquina (CQ) em animais (BEN-ZVI et al., 2012; MCCHESNEY, 1983; TÖNNESMANN; KANDOLF; LEWALTER, 2013).



**Figura 2.** Estruturas bidimensionais da cloroquina (2A) e hidroxicloroquina (2B).



Fonte: SciFinder - [CASscifinder.cas.org](https://CASscifinder.cas.org)

Somente em 1955, introduziu-se a hidroxicloroquina (HCQ) no mercado (DEVAUX et al., 2020). Ambas, hidroxicloroquina e cloroquina, são prescritas extensivamente à prevenção e ao tratamento da malária, bem como ao tratamento de doenças autoimunes, como artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico.

Embora o uso prolongado de cloroquina em humanos e na terapia da malária demonstre segurança na administração aguda, não se pode ignorar o risco de retinopatia macular, que depende da dose cumulativa (BERNSTEIN, 1983; MAVRIKAKIS et al., 1996; TZEKOV, 2005), além da existência de alguns relatos de cardiomiopatia como um efeito adverso grave causado pela cloroquina (IGLESIAS CUBERO; RODRIGUEZ REGUERO; ROJO ORTEGA, 1993; RATLIFF et al., 1987).

Em virtude da grande ameaça manifestada com o aparecimento do novo coronavírus, a situação de emergência pública instalada e a ausência de uma terapia eficiente conhecida, os efeitos antivirais de amplo espectro da cloroquina chamaram atenção especial dos pesquisadores, uma vez que essa molécula se descreveu anteriormente como um potente inibidor da maioria dos chamados coronavírus, incluindo SARS-CoV-1. A análise filogenética do SARS-CoV-2 indicou, aproximadamente, 80% de identidade nucleotídica desse com o já conhecido SARS-CoV-1 (ZHOU et al., 2020).

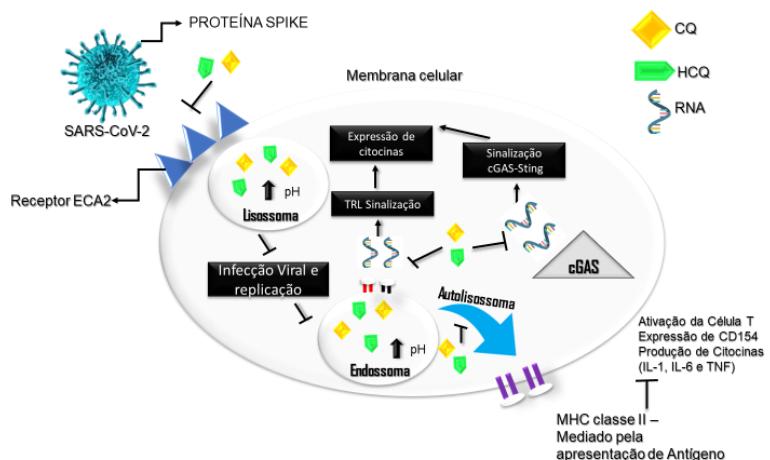
O primeiro relato de uso da cloroquina (CQ) e da hidroxicloroquina (HCQ) no tratamento do novo coronavírus ("SARS-CoV-2") aconteceu em fevereiro de 2020 por meio de relatórios preliminares do Conselho de Estado da China, no qual se revelou que o tratamento de mais de 100 pacientes com fosfato de cloroquina apresentou rápida redução da febre, melhora das imagens da tomografia computadorizada (TC) pulmonares, bem como redução no tempo de recuperação em comparação aos grupos controle sem efeitos adversos sérios (GAO; TIAN; YANG, 2020).



O mecanismo de ação da hidroxicloroquina/cloroquina contra o SARS-CoV-2 ainda não se elucidaram totalmente (PASTICK et al., 2020). Especula-se que CQ e HCQ impedem a fusão do vírus SARS-CoV-2 às células hospedeiras por meio de interferência na glicosilação dos receptores celulares de SARS-CoV, bem como impedem a replicação viral pelo aumento do pH endossômico em virtude de esses dois medicamentos serem bases dípróticas fracas (figura 3) (LIU et al., 2020; TÉTU et al., 2018; VINCENT et al., 2005).

Além de sua atividade antiviral direta, a HCQ é um agente anti-inflamatório seguro e bem-sucedido, que tem sido amplamente utilizado em doenças autoimunes e pela eficácia na interrupção da interação do RNA com receptores do tipo *Toll-like* (TLRs) e o sensor de ácido nucleico GMP-AMP cíclico (cGAMP) sintase (cGAS), diminuindo, significativamente, a produção de citocinas pró-inflamatórias (como a interleucina-6). Potencial esse substancial, uma vez que investigações clínicas detectaram alta concentração de citocinas (IL-6 e IL-10) no plasma de pacientes críticos infectados com SARS-CoV-2. Esse aumento de interleucinas pode levar à falência de vários órgãos e até à morte (HUANG et al., 2020b; SAVARINO; SHYAJ, 2015; ZHAI et al., 2020).

**Figura 3.** Ilustração gráfica dos mecanismos antivirais de CQ e HCQ



HCQ e CQ podem interferir na glicosilação da ECA2 e reduzir a eficiência de ligação entre ECA2 nas células hospedeiras e a proteína spike na superfície do coronavírus. Também, podem aumentar o pH de endossomos e de lisossomos, impedindo a fusão do vírus com as células hospedeiras e a subsequente replicação. Quando o HCQ entra nas APCs, impede o processamento de抗ígenos e a apresentação de autoantígenos mediada por MHC classe II nas células T. A subsequente ativação das células T e a expressão de CD154 e outras citocinas são reprimidas. Além disso, o HCQ interrompe a interação do DNA / RNA com receptores *Toll-like* e o sensor de ácido nucleico cGAS e, portanto, a transcrição de genes pró-inflamatórios não pode ser estimulada. Como resultado, a administração de CQ ou HCQ não apenas bloqueia a invasão e a replicação de coronavírus, mas também atenua a possibilidade de tempestade de citocinas.



Fonte: Adaptado de Zhou; Dai; Tong (2020).

Em resposta à emergência global provocada pelo novo coronavírus (COVID-19), pesquisas de ensaios clínicos que avaliam a eficácia e a segurança de intervenções clínicas candidatas ao tratamento com COVID-19 estão surgindo a uma taxa sem precedentes (THORLUND et al., 2020).

Nesse sentido, até o dia 23/05/2020, houve 239 ensaios clínicos para a avaliação de eficácia da CQ e HCQ no tratamento e na prevenção de Covid-19 registrados mundialmente nas plataformas, sendo que se concluíram e se publicaram poucos estudos até o momento (Quadro 1).

Os primeiros resultados obtidos em mais de 100 pacientes na China mostraram o potencial da cloroquina em termos de redução da exacerbação da pneumonia, duração dos sintomas e atraso da replicação viral, tudo na ausência de efeitos colaterais graves (GAO; TIAN; YANG, 2020).

Com isso, a cloroquina/hidroxicloroquina incluiu-se nas recomendações de diversos países para prevenção e tratamento do COVID-19. Mas é importante salientar que os estudos clínicos já publicados apresentam limitações importantes, como amostras pequenas e insuficientes para demonstrar diferenças significativas nos resultados (LIU et al., 2020).

Além disso, dos 11 artigos encontrados, apenas quatro são estudos randomizados (CHEN et al., 2020a, 2020b; HUANG et al., 2020a; TACCOME; GORHAM; VINCENT, 2020; TANG et al., 2020), com número máximo de 150 participantes no estudo de Tang et al. (2020), seguido de 62 no estudo de Chen et al. (2020b), 30 no segundo estudo de Chen et al. (2020a) e 22 participantes no estudo de Huang et al. (2020a), ou seja, todos necessitam de maiores evidências como relatado por Taccone, Gorham e Vincent (2020).

Os regimes posológicos de HDQ variam de 400 mg a 1000 mg de administrados de forma fracionada, até três vezes ao dia, havendo duração de tratamento de 5 a 21 dias. Tomando por base dados *in vitro*, é necessária uma dose inicial de, no mínimo, 800 mg seguidas de 400 mg por vários dias, verificando-se essa necessidade para uma replicação viral eficaz em humanos (YAO et al., 2020). Dessa forma, a dosagem ideal de cloroquina para SARS-CoV-2 precisará ser avaliada em ensaios futuros (COLSON et al., 2020).

Geleris et al. (2020) não identificaram associação significativa entre o uso de HCQ e o desfecho primário composto (razão de risco: 1,04; IC 95%, 0,82 a 1,32). Apesar disso, a orientação clínica no centro médico onde se realizou o estudo foi atualizada a fim de remover a sugestão de os pacientes com COVID-19 serem tratados com hidroxicloroquina.

# Covid-19:

## Um olhar interdisciplinar sobre a grande pandemia do século XXI



Quadro 1: Estudos clínicos concluídos e publicados, avaliando a segurança e a eficácia de hidroxicloroquina e de cloroquina no tratamento da infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19)

Autor/Código identificador da pesquisa clínica	Tipo de estudo/Cidade/País	Número de pacientes		Exposição	Severidade da doença	Resultados
		Expostos	Controle			
CHEN et al., 2020a	Ensaios clínicos randomizados para avaliação de eficácia da HCQ oral comparada ao TTP Wuhan, China.	31 pacientes	31 pacientes	- Todos pacientes receberam o TTP; - Os pacientes do grupo de tratamento com HCQ receberam HCQ oral adicional 400 mg por dia, por 5 dias; - Pacientes do grupo controle apenas com o TTP.	Não consta.	- O tempo de recuperação da temperatura corporal e da remissão da tosse foi significativamente reduzido no grupo de tratamento com HCQ; - Quatro pacientes do grupo controle evoluíram para doença grave; - Dois pacientes apresentaram reações adversas leves no grupo de tratamento com HCQ, um paciente desenvolveu erupção cutânea e um paciente dor de cabeça; - A melhora de pacientes com pneumonia foi maior no grupo de tratamento com HCQ (80,6%) em comparação ao grupo controle (54,8%).
CHEN et al., 2020b	Estudo randomizado/Xangai, China.	15 pacientes	15 pacientes	- HCQ 400 mg por dia durante 5 dias.	Pacientes com doença moderada por coronavírus 2019 (COVID-19).	- Um paciente do grupo HCQ evoluiu para grave durante o tratamento; - No dia 7, não se encontrou material genético viral em 86,7% casos no grupo HCQ e em 93,3% casos no grupo controle ( $P = 0,05$ ); - O tempo médio de internação e de normalização da temperatura corporal foi semelhante no grupo HCQ e no controle; - Houve progressão nas imagens da TC em 33,3% do grupo HCQ e em 46,7% do grupo controle; - Quatro casos (26,7%) do grupo HCQ e três casos (20%) do grupo controle apresentaram diarreia transitória e função hepática anormal ( $P > 0,05$ ).
GAUTRET et al., 2020a	Estudo de coorte observacional não controlado para avaliar a eficácia de HCQ combinada com AZI no tratamento de pacientes com COVID-19 moderado. Marseille, França.	80 pacientes	Sem grupo controle	- 200 mg de sulfato de HCQ oral, três vezes ao dia, por dez dias, combinado com azitromicina (500 mg no dia 1 seguido por 250 mg por dia nos próximos quatro dias); - Para pacientes com pneumonia, ceftriaxona foi combinada com HCQ e azitromicina.		- Percebeu-se um óbito e três transferências para a UTI; - 65 pacientes (81,3%) receberam alta, sendo que apenas 15% necessitaram de oxigenoterapia; - Observou-se 83% de queda da carga viral nasofaríngea testada pelo PCR, no dia 7 e 93% no dia 8; - Cultura de vírus do paciente, as amostras respiratórias foram negativas em 97,5% dos pacientes no dia 5 - O número de pacientes presumivelmente contagiosos (com um valor de PCR $CI < 34$ ) diminuíram constantemente e chegaram a zero no dia 12; - Média de tempo de internação foi de 4,1 dias.
GAUTRET et al., 2020b	Ensaios clínicos abertos não randomizados. Marselha/ França.	26 pacientes	16 pacientes	- Sulfato de HCQ oral 200 mg três vezes ao dia durante dez dias; - Seis pacientes tratados com HCQ, receberam, também, azitromicina (500 mg no dia 1 seguida por 250 mg por dia, nos próximos quatro dias) para evitar sepsis.	Os pacientes foram agrupados em três categorias de acordo com o acometimento no TR: 1. Assintomáticos; 2. Com infecção assintomática do	- Combinar HCQ + AZI promoveu 100% de depuração viral em seis pacientes após 5 e 6 dias de tratamento; - Em pacientes que receberam apenas HCQ, a taxa de depuração foi de 57,1% e de 12,5% nos pacientes que não receberam hidroxicloroquina ( $P < 0,001$ ); - Um paciente em tratamento com HCQ que, no dia 6, testou positivo ao PCR recebeu AZI + HCQ, no dia 8, e registrou cura no dia 9.

# Covid-19:

Um olhar interdisciplinar sobre a grande pandemia do século XXI



					trato respiratório superior; 3. Com infecções do trato respiratório inferior.	
GELERIS et al., 2020	Estudo observacional / Manhattan –EUA.	811 pacientes	565 pacientes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A posologia utilizada de HCQ foi de 600 mg duas vezes no dia 1, seguida de 400 mg, por dia, durante 4 dias;</li> <li>- Associada à HCQ, administrou-se azitromicina na dose de 500 mg no dia 1 e depois 250 mg por dia por mais quatro dias.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes com doença respiratória moderada a grave, definida como uma saturação de oxigênio em repouso inferior a 94% enquanto respiravam o ar ambiente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 25,1% dos pacientes desenvolveram insuficiência respiratória.</li> <li>- 180 pacientes foram intubados e 166 morreram sem intubação;</li> <li>- Na análise multivariável primária com ponderação de probabilidade inversa de acordo com o escore de propensão, não houve associação significativa entre o uso de hidroxicloroquina e o desfecho primário composto (razão de risco: 1,04; IC95%, 0,82 a 1,32);</li> <li>- Porém, a orientação clínica no centro médico onde o estudo se realizou, foi atualizada para remover a sugestão de que pacientes com Covid-19 fossem tratados com hidroxicloroquina.</li> </ul>
HUANG et al., 2020b	Ensaio clínico randomizado para comparar a eficácia de CQ ou Lopinavir/Ritonavir no tratamento de pacientes com COVID-19.	10 pacientes	11 pacientes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 500 mg de CQ por via oral, duas vezes ao dia, por 10 dias;</li> <li>- Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg por via oral, duas vezes ao dia, por 10 dias (Grupo Controle).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 10 pacientes, incluindo 3 casos graves e 7 moderados, tratados com CQ.</li> <li>- 12 pacientes, incluindo 5 casos graves e 7 moderados, foram tratados com Lopinavir/Ritonavir.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Resultado virológico demonstrou que um paciente no grupo da CQ se tornou negativo para SARS-CoV-2 após dois dias de tratamento. Enquanto os demais pacientes tornaram-se negativos no dia 13;</li> <li>- Em comparação ao grupo Lopinavir / Ritonavir, as porcentagens de pacientes que se tornaram SARS -CoV-2 negativo no grupo cloroquina foram levemente mais altos nos dias 7, 10 e 14;</li> <li>- Esses resultados sugerem que os pacientes tratados com cloroquina parecem se recuperar melhor e recuperar sua função pulmonar mais rapidamente do que aqueles tratados com Lopinavir / Ritonavir;</li> <li>- Durante o período de tratamento com cloroquina, cinco pacientes demonstraram nove eventos adversos, incluindo vômito, dor abdominal, náusea, diarreia, erupção cutânea, tosse e falta de ar;</li> <li>- O evento adverso mais comum foi vômito observado em quatro pacientes.</li> </ul>
MAHEVAS et al., 2020	Análise de dados coletados de atendimento de rotina de todos os adultos em quatro hospitais franceses.	84 pacientes	97 pacientes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Início do HCQ na dose diária de 600 mg em primeiras 48 horas após a hospitalização (grupo HCQ);</li> <li>- E a ausência de iniciação do HCQ durante;</li> <li>- Esse período de dois dias (sem HCQ ou grupo controle).</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Na análise ponderada, 20,2% dos pacientes do grupo HCQ foram transferidos para a UTI ou morreram dentro de sete dias vs 22,1% no grupo sem HCQ (16 vs 21 eventos, risco relativo [RR] 0,91, IC 95% 0,47-1,80);</li> <li>- No grupo HCQ, 2,8% dos pacientes morreram em 7 dias vs 4,6% no grupo sem HCQ (3 vs 4 eventos, RR 0,61, IC 95% 0,13-2,89), e 27,4% e 24,1%, respectivamente, desenvolveram síndrome do desconforto respiratório agudo em sete dias (24 vs 23 eventos, RR 1,14, IC 95% 0,65-2,00);</li> <li>- Oito pacientes que receberam HCQ (9,5%) e experimentaram modificações no eletrocardiograma, exigindo a descontinuação do HCQ.</li> </ul>
MILLION et al., 2020	Estudo prospectivo / Marseille – França.	1061 pacientes		<ul style="list-style-type: none"> <li>- 200 mg de HCQ oral, três vezes ao dia, por dez dias, combinados com cinco dias de AZ (500 mg no dia 1, seguidos</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bom prognóstico clínico e cura virológica obtiveram-se em 973 pacientes em 10 dias (91,7%);</li> <li>- O transporte viral prolongado se observou em 47 pacientes (4,4%) e se associou a uma carga viral mais alta no diagnóstico (<math>p &lt;0,001</math>), mas a cultura viral foi negativa no dia 10. Todos, exceto um, zeraram carga viral quantificada por PCR no dia 15;</li> </ul>



					<p>por 250 mg ao dia pelos próximos quatro dias.</p> <p>- Piora clínica foi observada em 46 pacientes (4,3%) e 8 morreram (0,75%) (74-95 anos). Todas as mortes resultaram de insuficiência respiratória e não de toxicidade cardíaca;</p> <p>- Um total de 2,3% dos pacientes relatou eventos adversos leves (sintomas gastrointestinais ou cutâneos, dor de cabeça, insônia e visão turva transitória).</p>
MOLINA et al., 2020	Estudo prospectivo aberto para avaliação de eficácia da combinação de HCQ + AZI no tratamento de COVID-19. Paris/França.	11 pacientes		<p>- HCQ 600 mg ao dia por 10 dias;</p> <p>- Azitromicina 500 mg no dia 1 e 250 mg entre os dias 2 a 5.</p>	<p>8 pacientes apresentaram comorbidades significativas associadas a maus resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Obesidade: 2;</li> <li>- Câncer sólido: 3;</li> <li>- Câncer hematológico: 2;</li> <li>- Infecção HIV: 1.</li> </ul> <p>- No momento do início do tratamento, 10 pacientes apresentavam febre e receberam oxigenoterapia nasal;</p> <p>- Dentro de cinco dias, um paciente morreu, dois foram transferidos para a UTI;</p> <p>- Em um paciente, a HCQ e a azitromicina foram descontinuadas após quatro dias devidos a um prolongamento do intervalo QT de 405 ms antes do tratamento para 460 e 470 ms sob a combinação;</p> <p>- O ensaio qualitativo de PCR foi positivo para SARS-CoV2 em 8/10 pacientes (80%, intervalo de confiança de 95%) nos dias 5 a 6 após o início do tratamento.</p>
ROSENBERG et al., 2020	Estudo de coorte multicêntrico prospectivo, comparando a eficácia da HCQ e azitromicina isoladas ou em associação no tratamento do COVID-19 / Nova York – EUA.	735 pacientes	221 pacientes	<p>Os pacientes foram categorizados em 4 grupos de tratamento, tomando-se por base terem recebido, a qualquer momento, durante a hospitalização:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. HCQ com azitromicina;</li> <li>2. HCQ sem azitromicina;</li> <li>3. azitromicina isolada e nenhum medicamento</li> </ol>	<p>- Aqueles que receberam hidroxicloroquina, azitromicina ou ambos apresentaram maior probabilidade do que aqueles que não receberam nenhum medicamento para ter diabetes, frequência respiratória &gt; 22 / min, achados anormais de imagem torácica, O<sub>2</sub> saturação menor que 90% e aspartato aminotransferase maior que 40 U / L;</p> <p>- A mortalidade hospitalar geral foi de 20,3% (IC 95%, 18,2% - 22,4%);</p> <p>- A probabilidade de morte dos pacientes que receberam hidroxicloroquina + azitromicina foi de 189/735 (25,7% [IC95%: 22,3% - 28,9%]), hidroxicloroquina isolada: 54/271 (19,9% [IC95%, 15,2% - 24,7%]), azitromicina sozinha: 21/211 (10,0% [IC 95%, 5,9% - 14,0%]) e nenhum medicamento: 28/221 (12,7% [IC 95%, 8,3% - 17,1%]);</p> <p>- Nos modelos logísticos, em comparação a pacientes que não receberam parada cardíaca por droga foi, significativamente, mais provável em pacientes que receberam hidroxicloroquina + azitromicina (OR ajustado, 2,13 [IC 95%, 1,12-4,05]), mas não hidroxicloroquina isolada (OR ajustado, 1,91 [IC 95%, 0,96 - 3,81]) ou azitromicina isolada (OR ajustado, 0,64 [IC 95%, 0,27-1,56]);</p> <p>- Nos modelos de regressão logística ajustados, não houve diferenças significativas na probabilidade relativa de achados anormais de eletrocardiograma.</p>
TANG et al., 2020	Estudo multicêntrico, aberto, controlado e randomizado/ Províncias de Hubei, Henan e Anhui – CHINA.	75 pacientes	75 pacientes	<p>- Todos os pacientes receberam o TTP;</p> <p>- HCQ foi administrado com uma dose inicial de 200 mg por dia, durante três dias; após se manteve uma dose diária de 800 mg (duração total do tratamento: duas ou três semanas para pacientes leves/moderados ou graves, respectivamente).</p>	<p>- 148 (99%) pacientes apresentaram COVID-19 leve a moderada e apenas 2 (1%) pacientes foram graves na triagem.</p> <p>- Um paciente com doença moderada no grupo HCQ evoluiu para COVID – 19 grave e nenhum paciente morreu durante o acompanhamento;</p> <p>- Os dias médios (± desvio padrão, min a max) do início dos sintomas à randomização foi de 16,6 (± 10,5 dias, 3 a 41 dias);</p> <p>- A probabilidade de conversão negativa (piora do quadro clínico) em 28 dias no grupo TTP mais HCQ foi de 85,4% (intervalo de confiança de 95% (IC) de 73,8% a 93,8%),</p> <p>- A do grupo TTP 81,3% (IC95% 71,2% a 89,6%). A diferença entre grupos foi de 4,1% (IC 95% - 10,3% a 18,5%);</p> <p>- Eventos adversos registraram-se em 7 (8,8%) pacientes do grupo controle e em 21 (30%) dos pacientes que receberam HCQ (N = 70) com dois eventos adversos graves;</p> <p>- O evento adverso mais comum nos pacientes que receberam HCQ foi diarreia, relatada em 7 (10%) pacientes.</p>

**Legenda:** TTP Tratamento padrão (oxigenoterapia, antivirais, antibacterianos e imunoglobulina, com ou sem corticosteroides); HCQ: Hidroxicloroquina; CQ: Cloroquina; AZI: azitromicina; IC: Intervalo de confiança; TC: Tomografia computadorizada; PCR: reação em cadeia da polimerase, do inglês *polymerase chain reaction* (PCR) padrão ouro para detecção de material genético (RNA) do vírus SARS-CoV -2; TR: Trato respiratório.

Os estudos clínicos publicados até o momento acerca da eficácia e segurança da CQ/HCQ no tratamento de COVID-19 devem ser interpretados como geradores de hipóteses e não como evidências para inclusão desses medicamentos em protocolos e em diretrizes clínicas. Sendo assim, a inclusão desses medicamentos nos protocolos e nas diretrizes nacionais de tratamento tem várias consequências. Embora a hidroxicloroquina e a cloroquina sejam medicamentos, aparentemente, seguros, apresentam efeitos colaterais importantes (GAUTRET et al., 2020b; MOLINA et al., 2020).

Juntamente com efeitos adversos comuns, como prurido, náusea e dor de cabeça, a cloroquina e a hidroxicloroquina podem predispor os pacientes a arritmias com risco de morte, principalmente, devido ao prolongamento do intervalo QT (o tempo necessário para despolarização e para repolarização ventricular). Esse mecanismo relaciona-se ao bloqueio do canal de potássio que prolonga a repolarização ventricular e a duração dos potenciais de ação ventricular. Sob condições específicas, a pós-despolarização precoce pode desencadear arritmias ventriculares. Tal efeito pode ser potencializado no uso concomitante de azitromicina (GIUDICESSI et al., 2020; KRZEMINSKI; LESIAK; NARBUTT, 2018; TRAEBERT et al., 2004).

Outros danos potenciais incomuns, porém, graves, incluem hipoglicemia, efeitos neuropsiquiátricos, reações de hipersensibilidade idiossincráticas e interações medicamentosas com a variabilidade genética, desempenhando um papel importante em cada uma delas. Além de retinopatia, um efeito colateral grave do HCQ é causado por um acúmulo no tecido ocular (D'ACQUARICA; AGRANAT, 2020; KRZEMINSKI; LESIAK; NARBUTT, 2018).

A cloroquina e a hidroxicloroquina, de forma igual, são extremamente tóxicas em overdose, com toxicidade do sistema nervoso central (convulsões e coma), colapso cardiovascular (incluindo inibição dos canais cardíacos de sódio e potássio, resultando em alargamento do QRS e prolongamento do intervalo QT, respectivamente) e hipocalêmia resultante de deslocamento intracelular (DE OLANO et al., 2019).

Sendo assim, predispor um paciente a qualquer efeito colateral significativo não é justificável se o medicamento não for comprovadamente eficaz (EMA, 2020).



### OUTRAS CLASSES DE FÁRMACOS COMO POSSIBILIDADE TERAPÊUTICA NA INFECÇÃO POR SARS-COV-2

Diante do estado de pandemia, vários centros de pesquisa, no mundo todo, estão investigando fármacos que podem se apresentar como forma de tratamento no combate do Covid-19 (SHAFFER, 2020). Além dos antivirais e antiparasitários, esses incluem terapia por meio de antibióticos, corticosteroides sistêmicos e anti-inflamatórios (incluindo anti-artrite), inibidores da neuraminidase, inibidores da síntese de RNA e medicamentos fitoterápicos tradicionais, entre outros (WU et al., 2020).

O remdesivir é um agente antiviral de amplo espectro, sendo categorizado como pró-fármaco (fosforamidato) utilizado para o tratamento do Ebola. Quando metabolizado, interfere na RNA polimerase viral, causando a diminuição e atraso da produção do RNA. Em pacientes com Covid-19, o remdesivir apresentou resultados promissores no tratamento e na recuperação da pneumonia, em termos da necessidade de oxigênio, em pacientes mecanicamente ventilados, sugerindo que ocorre um aumento da eliminação da carga viral do Covid-19 (PAWAR, 2020; WANG et al., 2020b; WU et al., 2020).

A enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) é responsável pela manutenção da pressão arterial, apresentando-se como uma proteína transmembrana expressa na superfície de diversas células do corpo, como o epitélio do sistema respiratório, os macrófagos nas células epiteliais da mucosa oral, os vasos sanguíneos e os intestinos. Vários estudos demonstram a relação entre a ECA2 com os mecanismos de entrada do coronavírus. Pacientes diabéticos ou com comprometimento do sistema cardiovascular apresentam maior expressão de ECA2, sugerindo, assim, maior susceptibilidade à infecção de COVID-19. Entretanto, as correlações, ainda, não estão amplamente estabelecidas, sendo que estudos com inibidores da ECA, que podem indicar um bloqueio significativo da entrada viral nos estágios iniciais da SARS-CoV-2, estão em andamento (MCKEE et al., 2020; POOLADANDA; THATIKONDA; GODUGU, 2020).

Devido ao risco cardiovascular associado, a utilização de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e corticosteroides deve ser cautelosa. Evidências sugerem que a administração de corticosteroides não influencia a mortalidade, mas atrasa a depuração viral. A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda avaliação de cada caso de infecção respiratória aguda grave quando uma nova infecção por coronavírus é suspeita e desaconselha o uso de corticosteroides. Contudo, em estados hiperinflamatórios, é provável que a imunossupressão seja benéfica (CANCIO et al., 2020; LITTLE, 2020; MCKEE et al., 2020).

A nitazoxanida e a ivermectina, também, merecem atenção, pois, recentemente, foram relatadas como possuindo atividades contra o SARS-CoV-2 in vitro. Sugere-se que a nitazoxanida atua interferindo em vias reguladas pelo hospedeiro envolvidos na replicação viral, amplificando detecção de RNA citoplasmático e IFN tipo I. Já a ivermectina parece inibir a resposta nuclear



frente à síntese de proteínas hospedeiras e virais através da inibição do heterodímero importina 1. Ambos os fármacos parecem possuir atividades imunomoduladoras frente ao vírus, porém estudos adicionais se devem realizar a fim de se estabelecer o real mecanismo de ação, pois ambos são registrados no FDA como antiparasitários (SHAFFER, 2020; YAVUZ; ÜNAL, 2020).

Os interferons e os anticorpos monoclonais, tais como Interferon alfacon-1, tocilizumabe e sarilumab, utilizados para terapia anticâncer e anti-HIV, podem iniciar a expressão de imunomoduladores (IFN- $\alpha$  /  $\beta$ , IFN- $\beta$  1a e IFN- $\gamma$ ) ou interferirem no receptor ECA2, resultando na diminuição da expressão de proteínas virais, tais como as proteínas quinase R (PKR) ou suprimindo a resposta inflamatória mediada por IL-1 $\beta$  e IL-6, responsáveis pelo quadro de pneumonia apresentado pelos pacientes infectados com SARS-CoV-2 (MIRZA; FROEYEN, 2020; PARISI; LEOSCO, 2020; POOLADANDA; THATIKONDA; GODUGU, 2020; SHEAHAN et al., 2020; WU et al., 2020).

Abordagens virtuais, tais como *docking* e modelagem molecular, estão sendo amplamente aplicadas, utilizando diversas substâncias com potencial sobre as proteases do Covid-19 (RISMANBAF, 2020). Kandeell e Al-Nazawi (2020) e Sanders et al. (2020) sugerem que antivirais, tais como a ribavirina e telbivudina, apresentam-se promissores de acordo com os dados observados. Além disso, a investigação mais profunda da vitamina B12 e a nicotinamida é sugerida (CALDER et al., 2020; KANDEEL; AL-NAZAWI, 2020).

## PLASMA CONVALESCENTE COMO POSSIBILIDADE TERAPÉUTICA NA INFECÇÃO POR SARS-CoV-2

O uso da transfusão com produtos de sangue convalescente não é uma alternativa nova no tratamento clínico de surtos de doenças infecciosas. A terapia com plasma convalescente tem sido aplicada como forma de prevenção e tratamento de muitas doenças infecciosas por mais de 100 anos (DUAN et al., 2020).

Nas últimas duas décadas, utilizou-se o plasma convalescente com sucesso no tratamento da síndrome respiratória aguda grave (SARS), síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) e, em 2009, na pandemia de H1N1, mostrando eficácia e segurança (BROWN; MCCULLOUGH, 2020; DUAN et al., 2020; TAMBURELLO; MARANDO, 2020).

Trabalho de meta-análise com 32 estudos mostrou que o uso do plasma convalescente no tratamento de SARS e influenza grave reduz significativamente a mortalidade (MAIR-JENKINS et al., 2015), entretanto, quando utilizado no tratamento da doença causada pelo vírus Ebola não se mostrou capaz de melhorar a sobrevida dos pacientes, provavelmente devido à baixa produção de anticorpos dos infectados (VAN GRIENSVEN et al., 2016).

Os resultados do tratamento de SARS e de MERS com plasma convalescente mostraram-se interessantes, visto que, ambas as doenças, também, são causadas por outros tipos de coronavírus. Com base nesses



resultados, a *Food and Drug Administration* (FDA) divulgou orientações para investigação do uso do plasma convalescente em pacientes com COVID-19 (BROWN; MCCULLOUGH, 2020).

O tratamento com plasma convalescente representa a administração passiva de anticorpo policlonal presente no sangue do doador que, após a exposição, ao vírus passou a produzi-los. Esses anticorpos no sangue de um paciente recuperado podem ser coletados como plasma convalescente e transferido para o paciente recém-infectado (Figura 4). Após a transfusão, esses neutralizam o patógeno e aumentam a imunidade desse paciente, impedindo, dessa forma a replicação viral, por exemplo, pela ativação do sistema complemento e a fagocitose (ALZOUGHOOL; ALANAGREH, 2020; BLOCH et al., 2020; TEIXEIRA DA SILVA, 2020; TIBERGHIEN et al., 2020).

**Figura 4.** Representação da obtenção e do tratamento com plasma convalescente na infecção por COVID-19

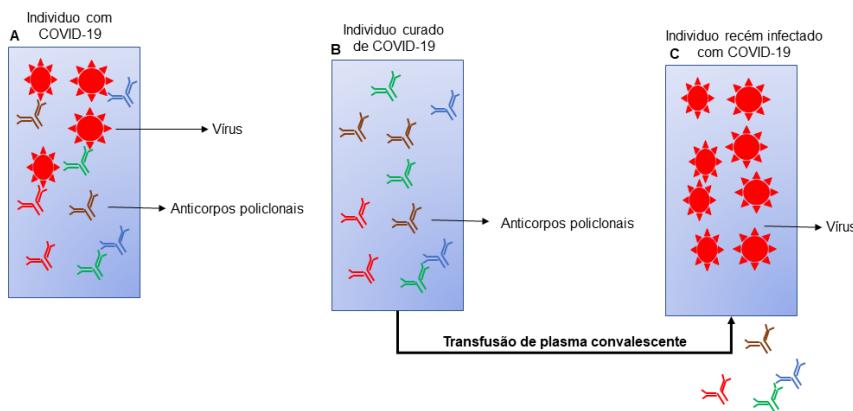


Figura 4A representa um indivíduo com COVID-19 que passou a produzir anticorpos policlonais contra o vírus. Na figura 4B, o indivíduo já está curado e apresenta uma alta produção de anticorpos policlonais contra o vírus da COVID-19, portanto seu plasma pode servir como forma de tratamento para um indivíduo recém infectado e em estado grave (figura 4C).

**Fonte:** autores, 2020

Em relação ao plasma convalescente, embora represente uma estratégia interessante à prevenção e ao tratamento da COVID-19, protocolos clínicos ainda necessitam ser estabelecidos, visto que o plasma do doador deve, primeiramente, ser testado quanto a sua capacidade de neutralização do vírus e à quantidade de anticorpos presentes (TIBERGHIEN et al., 2020).

De acordo com as diretrizes publicadas pelo FDA (FDA, 2020b), para um indivíduo sobrevivente ser potencialmente doador de plasma convalescente, o mesmo não deve apresentar nenhum sintoma por, pelo menos, 28 dias após

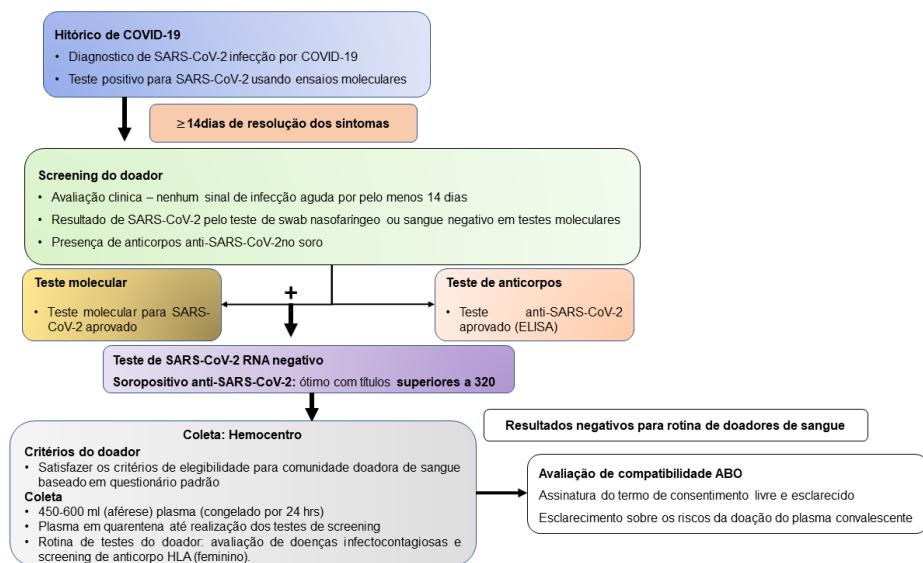


a alta ou ter resultado negativo para COVID-19 confirmado pela amostra de swab nasofaríngeo, ou por testes de diagnóstico molecular como PCR (reação em cadeia da polimerase) por, pelo menos, 14 dias após a alta. Outro fator importante a ser considerado para o indivíduo ser doador é o título de anticorpos contra COVID-19, o qual, segundo as diretrizes da FDA-EUA, deve ser  $\geq 1:160$  (BROWN; MCCULLOUGH, 2020; ZHANG et al., 2020a).

A forma de coleta do plasma convalescente recomendada é através da técnica de aférese, pois é altamente eficiente ao permitir a coleta de 400 a 800 ml de plasma de um único doador, o que fornece aproximadamente 2 a 4 unidades de plasma convalescente para transfusão (BLOCH et al., 2020; FDA, 2020b).

A seleção dos pacientes que podem receber o plasma convalescente é baseada na gravidade do quadro da doença. Aqueles que normalmente são selecionados para o tratamento com plasma convalescente são os que têm diagnóstico laboratorial confirmado de COVID-19, manifestando o estado grave da doença com sintomas de falta de ar, frequência respiratória  $\geq 30/\text{minuto}$ , saturação de oxigênio no sangue  $\leq 93\%$ , pressão parcial de oxigênio arterial em relação a fração da taxa de oxigênio inspirado  $< 300$ , infiltrado pulmonar  $> 50\%$  em 24 a 48 horas, ou que apresente doença com risco de vida a qual é definida pela insuficiência respiratória, choque séptico e disfunção ou falha de múltiplos órgãos (FDA, 2020b). A figura 5, adaptada de Bloch et al., 2020, resume o recrutamento do doador, a coleta do plasma convalescente e a transfusão em si, segundo os critérios da FDA.

**Figura 5.** Fluxo de trabalho da coleta de plasma convalescente



**Fonte:** adaptado de Bloch et al., 2020.



Os resultados dos ensaios clínicos realizados com plasma convalescente no tratamento da COVID-19 ainda são insuficientes para uma efetiva conclusão de eficácia, haja vista o pequeno número de pacientes até o momento que utilizaram essa terapia.

Observa-se, nos resultados dos ensaios realizados, uma modificação quanto ao número de pacientes testados, variando de 1 até 10 casos, o tempo de internação de 10 a 22 dias antes do início da terapia com plasma convalescente e o volume infundido que variou de 200 a 2400 ml e de 1 a 8 infusões por paciente. O título de anticorpos dos doadores variou entre 1:160 a 1:1000 (AHN et al., 2020; BROWN; MCCULLOUGH, 2020; DUAN et al., 2020; SYAL, 2020; TIBERGHIEN et al., 2020; ZENG et al., 2020; ZHANG et al., 2020a; ZHAO; HE, 2020).

Apesar da grande diversidade na padronização dos protocolos, os resultados apresentados são animadores. Em estudo realizado por Zhang et al. (2020), todos os pacientes se recuperaram; Duan et al. (2020) observaram uma melhora na oxigenação, na redução da inflamação e na carga viral; Zeng et al. (2020) verificaram redução da temperatura corporal em três dias e melhora da oxigenação com resolutividade dos casos em 12 dias.

Ahn et al. (2020) avaliaram dois casos graves de COVID-19, aos quais, inicialmente, utilizaram-se, como forma de tratamento, os antivirais lopinavir/ritonavir e hidroxicloroquina associados à azitromicina sem melhora significativa. A partir de então, iniciou-se o uso do plasma convalescente que mostrou significativa melhora na oxigenação e na diminuição da inflamação pulmonar evidenciada pelo raio-X, além de marcante redução da carga viral.

YE et al., (2020a) administraram plasma convalescente em seis pacientes de ambos os sexos com idade variando entre 28 a 75 anos e observaram redução significativa dos sintomas, eliminação da carga viral e aumento no número de anticorpos.

Apesar dos resultados ainda inconclusivos a respeito do plasma convalescente no tratamento da COVID-19, pode-se verificar que o uso do mesmo apresenta algumas vantagens que se sobressaem às desvantagens. As principais vantagens para seu uso é a possibilidade de aplicação em pacientes graves com efeitos adversos insignificantes. As principais desvantagens são o alto custo para coleta e separação do plasma convalescente, além da falta de estudos com controle randomizado e de conhecimento sobre a variabilidade e a mutação viral do SARS-CoV-2 (TAMBURELLO; MARANDO, 2020). A tabela 2 apresenta as principais vantagens e desvantagens encontradas para o uso do plasma convalescente.



**Tabela 2.** Vantagens e Desvantagens no uso do plasma convalescente para o tratamento de pacientes graves com COVID-19

Vantagens	Desvantagens
Altos níveis de anticorpos contra SARS-CoV-2 capazes de neutralizar as partículas virais	Alto custo
Possibilidade de aplicação em pacientes graves	Logística onerosa
Insignificantes efeitos adversos	Falta de estudos de qualidade, isto é, estudos randomizados
Comprovada eficácia em outros surtos virais	Falta de conhecimento básico da biologia do vírus, incluindo capacidade de mutação
Grande volume de plasma devido ao grande número de doadores que já tiveram COVID-19	Imunização passiva, efeito de curta duração

**Fonte:** adaptado de Tamburello; Marando (2020).

## ANTIOXIDANTES E MEDICINA TRADICIONAL CHINESA COMO TERAPIA AUXILIAR NO TRATAMENTO DA COVID-19

Estudos mostram que a infecção pelo SARS-CoV-2 ocorre uma hiperprodução de citocinas, principalmente citocinas pró-inflamatórias (IL-6, IL-1 $\beta$  e IL-8), resultando em uma resposta imune reduzida com um processo inflamatório e oxidativo aumentado (LIU, 2020). Essas alterações estão relacionadas ao tempo de início dos sintomas após a infecção pelo coronavírus, ocorrendo uma intensa reação imunológica, com uma tempestade de citocinas e infiltração de células imune, especialmente, macrófagos e neutrófilos, os quais produzem inúmeras espécies reativas de oxigênio (EROs) e de nitrogênio (ERNs) na tentativa de eliminação do vírus (QING et al., 2020; WANG; ZHANG; BAI, 2020; ZHU et al., 2020).

Certo nível de EROs e de ERNs é importante para regular as respostas imunológicas e eliminar o vírus, mas o excesso leva a uma oxidação de proteínas celulares e de lipídios de membrana que destrói, não somente as células infectadas pelo vírus, mas também células normais do pulmão e de outros tecidos, provocando a falência múltipla de órgãos (WANG; ZHANG; BAI, 2020). Assim, pesquisas vêm mostrando o potencial uso de antioxidantes como terapia adjuvante para aliviar os danos causados pelo COVID-19 (BORETTI; BANIK, 2020; CALDER et al., 2020; GHAFFARI et al., 2020; WANG; ZHANG; BAI, 2020).

Substâncias antioxidantes que já demonstraram ação anti-inflamatória e antiviral incluem vitamina C, melatonina, ácidos graxos poliinsaturados, além de



moléculas derivadas de plantas como a curcumina (BORETTI; BANIK, 2020; CALDER et al., 2020; GHAFFARI et al., 2020; NTYONGA-PONO, 2020; SHNEIDER; KUDRIAVTSEV; VAKHRUSHEVA, 2020; ZHANG et al., 2020b), auxiliando na proteção do sistema vascular debilitado pelo Covid-19 (LOFFREDO; VIOLI, 2020).

Estudos mostram que a melatonina possui ações antivirais contra outros vírus devido a sua ação anti-inflamatória, antioxidante e sua capacidade de aumentar a atividade imunológica (BOGA et al., 2012; REITER et al., 2020; REITER; MA; SHARMA, 2020), portanto, podendo apresentar, também, uma ação contra o coronavírus. Estudos em ratos, em cujo sistema nervoso central foi infectado por vírus da encefalite, o uso de melatonina reduziu a viremia, paralisia e a morte (BEN-NATHAN et al., 1995). Em modelos de infecção pelo vírus sincicial respiratório, o uso da melatonina reduziu a lesão aguda oxidativa pulmonar e diminuiu a liberação de citocinas pró-inflamatórias (REITER; MA; SHARMA, 2020).

Estudos utilizando a melatonina no tratamento da infecção por Ebola mostram uma redução da carga viral, melhora do sistema imunológico, além de apresentar uma ação benéfica contra o choque hemorrágico induzido pelo Ebola (REITER; MA; SHARMA, 2020). Esses achados reforçam seu potencial no tratamento adjuvante do COVID-19 (ZHANG et al., 2020b).

Outra substância antioxidante com potencial uso como adjuvante no tratamento do COVID-19 é a vitamina C. Além de um poderoso antioxidante, estudos mostram os benefícios da vitamina C na prevenção do câncer e de doenças virais, especialmente, quando utilizada em altas doses no tratamento de infecções causadas pela influenza e pelo herpes vírus (CARR, 2020).

Estudo recente com 167 pacientes, manifestando síndrome respiratória aguda grave relacionada à sepse, mostrou que a administração de, aproximadamente 15 g/dia de vitamina C intravenosa (IV), durante quatro dias, diminuiu a mortalidade nesses pacientes (FOWLER et al., 2019).

Recentemente, registrou-se um ensaio clínico (NCT04264533) para investigar a administração de vitamina C IV em pacientes com pneumonia grave causada pelo COVID-19 em Wuhan, China (PENG, 2020). Nesse ensaio, os pesquisadores utilizarão uma dose de vitamina C IV de 24 g/dia durante sete dias em pacientes com COVID-19 grave. O ensaio será comparado com pacientes que receberão placebo. O estudo tem previsão de conclusão em setembro de 2020 (WANG et al., 2020a). Esse ensaio clínico baseou-se em resultados encontrados por médicos na China que verificaram melhorias no quadro de pacientes graves com COVID-19 após o uso de vitamina C IV em altas doses. No entanto, é necessário padronizar a dose, o tempo de uso e as fases de infecção que poderão ser utilizadas (BORETTI; BANIK, 2020).

Na infecção pelo SARS-CoV-2, a aplicação mais significativa da vitamina C IV parece estar na redução da tempestade de citocinas pró-inflamatórias no estágio final da doença. O aumento dessas citocinas favorece o desenvolvimento de estresse oxidativo, resultando em dano a múltiplos órgãos, portanto, a administração de vitamina C e de outros antioxidantes reduzem o



risco de desenvolvimento de síndrome respiratória aguda grave, a qual representa a principal causa de morte por COVID-19 (BORETTI; BANIK, 2020; FOWLER et al., 2019; WANG et al., 2020a).

Os ácidos graxos insaturados ou lipídios bioativos representam, hoje, uma importante fonte nutricional associada ao tratamento adjuvante da COVID-19, especialmente o ácido araquidônico e os ácidos graxos insaturados derivados do ácido eicosanóico, como os ômega-3, ômega-6 e ômega-9 (CALDER et al., 2020).

Estudos mostram que esses ácidos graxos são capazes de inativar vírus, além de inibir a proliferação de vários organismos microbianos através dos seus metabólitos pró-inflamatórios como prostaglandinas, leucotrienos e tromboxanos, que induzem a inflamação, enquanto, lipoxinas, resolvinas, protectinas e maresinas suprimem a inflamação, melhoram a cicatrização e aumentam a capacidade de fagocitose dos macrófagos (DAS, 2020; GHAFFARI et al., 2020; MESSINA et al., 2020).

Em vista dessas ações, sugere-se que o ácido araquidônico e outros ácidos graxos insaturados e seus metabólitos possam servir como compostos antivirais endógenos e sua deficiência possa tornar os seres humanos suscetíveis a infecções por SARS-CoV-2, SARS e MERS e outros vírus similares. Portanto, a administração, oral ou intravenosa, dessas substâncias pode ajudar a aumentar a resistência e a recuperação das infecções por SARS-CoV-2, SARS e MERS (CALDER et al., 2020; GHAFFARI et al., 2020; MESSINA et al., 2020).

Desde o início do surto da infecção por SARS-CoV-2, na China, o governo iniciou uma política de que os pacientes com COVID-19 deveriam ser tratados com a Medicina Tradicional Chinesa (MTC), pois essa abordagem integradora alcançaria melhores efeitos curativos. Sendo assim, os protocolos de tratamento na China envolvem a administração de medicamentos que se encontram em estudo para a COVID-19 como a hidroxicloroquina e antivirais associados a MTC (LIU, 2020; SHAFFER, 2020).

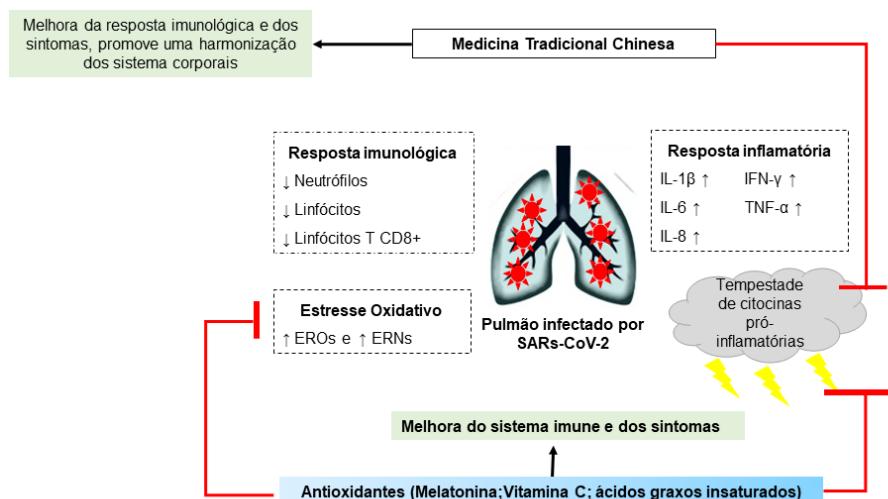
Para o tratamento da COVID-19 a MTC, vem se focando no uso de fórmulas à base de plantas chinesas que, comprovadamente, agem nos alvos terapêuticos envolvidos no desenvolvimento da doença provocada pelo coronavírus. Essas fórmulas não matam necessariamente o vírus, mas, através da integração de vários aspectos, promovem uma redução das citocinas pró-inflamatórias, aliviando lesões imunológicas e harmonizando o equilíbrio corporal (ABBAS et al., 2020; REN; ZHANG; WANG, 2020).

Luo et al. (2020a) avaliaram 54 pacientes com pneumonia grave causada por coronavírus tratados com fórmulas que contêm plantas chinesas utilizadas na MTC, as quais são ricas em queracetina, luteolina, kampeferol e acacetina. Os resultados apresentados foram interessantes visto que o tempo médio de internação desses pacientes foi menor do que os não tratados com MTC, além de melhora nos resultados do leucograma e da regulação da função intestinal (LUO et al., 2020b).



Avaliando os resultados demonstrados pelo uso de antioxidantes como a melatonina, vitamina C, ácidos graxos bioativos e a Medicina Tradicional Chinesa, observa-se que todas são terapias passíveis de uso como adjuvantes no tratamento da infecção pelo COVID-19. Todas essas terapias parecem exercer efeitos similares, promovendo uma redução das citocinas pró-inflamatórias e uma diminuição do estresse oxidativo celular, resultando na melhora do quadro de síndrome respiratória aguda grave, associado a menor necessidade de ventilação pulmonar e diminuição do tempo de internação dos pacientes. A figura 6 demonstra, esquematicamente, os efeitos das terapias antioxidantes e da MTC.

**Figura 6.** Patogênese do COVID-19 e potencial uso de antioxidantes (melatonina, vitamina C e ácidos graxos insaturados) e Medicina Tradicional Chinesa (MTC) como adjuvantes no tratamento



Postula-se que o pulmão infectado por SARS-CoV-2 apresenta uma resposta imune deprimida associada a uma resposta inflamatória e estresse oxidativo elevados, resultando na ativação da tempestade de citocinas, culminando no agravamento da doença. Os antioxidantes e a MTC melhoram o estado imunológico do indivíduo, reduzem a inflamação e o estresse oxidativo, melhorando o estado geral do indivíduo infectado.

**Fonte:** autores, 2020.



### CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pandemia do COVID-19 causou um impacto global no início de 2020. Além das perdas de vidas, perdas econômicas e sociais devido ao isolamento da população mundial, ainda há um sentimento de medo, deixando todos apreensivos. A comunidade científica, diante desse estado de alerta, tornou-se solidária e divulga, a cada dia, novas descobertas a respeito de cuidados pré e pós-contaminação, além de buscar, incessantemente, por um tratamento efetivo, isento ou, pelo menos, com o mínimo de efeitos colaterais.

Esse surto preocupa as entidades médicas diante da ineficiência dos tratamentos existentes até o momento. Toda a terapia e o manejo de pacientes contaminados pelos SARS-CoV (COVID-19) baseiam-se em relatos de experiência que, até o momento, nem sempre são extremamente confiáveis, haja vista apresentarem resultados conflitantes em diversos locais do globo.

Destaca-se, dentro das condutas terapêuticas adotadas, o uso de fármacos para o tratamento antiviral (HIV, hepatite B e C, influenza, entre outros), tais como lopinavir e ritonavir além do uso de antiparasitários (cloroquina e hidroxicloroquina), inibidores de proteases (Nafamostat e camostat), além de coricoides, anticorpos monoclonais e plasma covalescente.

Além dessas, diversas abordagens terapêuticas baseadas na Medicina Tradicional Chinesa estão sendo aplicadas na tentativa de fortalecer o sistema imunológico para que não progride à Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS), resultando no comprometimento das funções respiratórias e vasculares do paciente contaminado com COVID-19.

Pacientes infectados com COVID-19 podem evoluir para quadros clínicos com choque séptico e insuficiência renal aguda, resultando no aumento das taxas de mortalidade da doença. Não há comprovação de estratégias de tratamento específicas e eficazes. A relação risco-benefício para tratamentos comumente usados, como corticosteroides e antiparasitários, ainda não são claros, apesar de utilizados.

Entretanto, embora o esforço de pesquisadores seja de valor inestimável e incansável, ainda, de todos os resultados terapêuticos até hoje encontrados, não é possível estabelecer um protocolo clínico com segurança e eficácia. Os estudos mais promissores apontam para medicamentos que atuam no sistema imunológico, uma vez que, em geral, pacientes sobreviventes da infecção apresentam anticorpos no sangue, e, como grande parte das pessoas contaminadas apresentam sintomas leves e não precisam de intervenção hospitalar, os medicamentos mais comuns são analgésicos utilizados na profilaxia álgica.

Em resumo, é cedo para estabelecer um tratamento eficaz contra a COVID-19, porém, condutas preventivas apresentam efeitos práticos que resultam em menos mortes e menos medidas drásticas para evitar a disseminação da doença, como as quarentenas.



### REFERÊNCIAS

- ABBAS, G.; IQBAL, A.; JAVID, M. A.; SALEEM, W. Covid-19 attack , prevention , precaution and managemental strategies. **International Journal of Innovation and Research in Educational Sciences**, v. 7, n. 3, p. 148–162, 2020.
- AHN, J. Y. et al. Use of convalescent plasma therapy in two covid-19 patients with acute respiratory distress syndrome in Korea. **Journal of Korean Medical Science**, v. 35, n. 14, p. 2–9, 2020.
- ALZOUGHOOL, F.; ALANAGREH, L. Coronavirus drugs: Using plasma from recovered patients as a treatment for COVID-19. **International Journal of Risk & Safety in Medicine**, v. 31, n. 2, p. 47–51, 19 maio 2020.
- BEN-NATHAN, D.; MAESTRONI, G. J. M.; LUSTIG, S.; CONTI, A. Protective effects of melatonin in mice infected with encephalitis viruses. **Archives of Virology**, v. 140, n. 2, p. 223–230, 1995.
- BEN-ZVI, I.; KIVITY, S.; LANGEVITZ, P.; SHOENFELD, Y. Hydroxychloroquine: From malaria to autoimmunity. **Clinical Reviews in Allergy and Immunology**, v. 42, n. 2, p. 145–153, 2012.
- BERNSTEIN, H. N. Ophthalmologic considerations and testing in patients receiving long-term antimalarial therapy. **The American Journal of Medicine**, v. 75, n. 1 PART 1, p. 25–34, 1983.
- BLOCH, E. M.; SHOHAM, S.; CASADEVVALL, A.; SACHAIS, B. S.; SHAZ, B.; WINTERS, J. L.; VAN BUSKIRK, C.; GROSSMAN, B. J.; JOYNER, M.; HENDERSON, J. P.; PEKOSZ, A.; LAU, B.; WESOLOWSKI, A.; KATZ, L.; SHAN, H.; AUWAERTER, P. G.; THOMAS, D.; SULLIVAN, D. J.; PANETH, N.; GEHRIE, E.; SPITALNIK, S.; HOD, E. A.; POLLACK, L.; NICHOLSON, W. T.; PIROFSKI, L-A.; BAILEY, J. A.; TOBIAN, A. A.R. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. **Journal of Clinical Investigation**, v. 130, n. 6, p. 2757–2765, 1 jun. 2020.
- BOGA, J. A.; COTO-MONTES, A.; ROSALES-CORRAL, S. A.; TAN, D.-X.; REITER, R. J. Beneficial actions of melatonin in the management of viral infections: a new use for this “molecular handyman”? **Reviews in Medical Virology**, v. 22, n. 5, p. 323–338, set. 2012.
- BORETTI, A.; BANIK, B. K. Intravenous vitamin C for reduction of cytokines storm in acute respiratory distress syndrome. **PharmaNutrition**, v. 12, n. April, 2020.
- BROWN, B. L.; MCCULLOUGH, J. Treatment for emerging viruses: Convalescent plasma and COVID-19. **Transfusion and Apheresis Science**, v. 59, n. April, 2020.
- CAI, Q.; YANG, M.; LIU, D.; CHEN, J.; SHU, D.; XIA, J.; LIAO, X.; GU, Y.; CAI, Q.; YANG, Y.; SHEN, C.; LI, X.; PENG, L.; HUANG, D.; ZHANG, J.; ZHANG, S.; WANG, F.; LIU, J.; CHEN, L.; CHEN, S. WANG, Z.; ZHANG, Z. CAO, R.; ZHONG, W.; LIU, Y.; LIU, L. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. **Engineering**, v. in press, p. 4–10, 2020.



CALDER, P. C.; CARR, A. C.; GOMBART, A. F.; EGGERSDORFER, M. Optimal nutritional status for a well-functioning immune system is an important factor to protect against viral infections. **Nutrients**, v. 12, n. 4, p. 1–10, 2020.

CANCIO, M.; CICCOCIOPO, R.; ROCCO, P.; LEVINE, B.; BRONTE, V.; BOLLARD, C. M.; WEISS, D.; BOELENS, J.; HANLEY, P. J. Emerging Trends in COVID-19 Treatment: Learning from Inflammatory Conditions Associated with Cellular Therapies. **Cytotherapy**, 2020.

CARR, A. C. A new clinical trial to test high-dose vitamin C in patients with COVID-19. **Critical Care**, v. 24, n. 1, p. 1–2, 2020.

CHEN, J.; LIU, D.; LIU, L.; LIU, P.; XU, Q.; XIA, L.; LING, Y.; HUANG, D.; SONG, S.; ZHANG, D.; QIAN, Z.; LI, T.; SHEN, Y.; LU, H. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19. **Zhejiang da xue xue bao. Yi xue ban = Journal of Zhejiang University. Medical sciences**, v. 49, n. 2, p. 215–219, 25 maio 2020a.

CHEN, Y. W.; YIU, C. P. B.; WONG, K. Y. Prediction of the SARS-CoV-2 (2019-nCoV) 3C-like protease (3CLpro) structure: Virtual screening reveals velpatasvir, ledipasvir, and other drug repurposing candidates. **F1000Research**, v. 9, n. Version 2, p. 1–17, 2020.

CHEN, Z.; HU, J.; ZHANG, Z.; JIANG, S.; HAN, S.; YAN, D.; ZHUANG, R.; HU, B.; ZHANG, Z. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. **medRxiv**, p. 2020.03.22.20040758, 2020b.

CHOY, K. T.; WONG, A. Y. L.; KAEWPREEDEE, P.; SIA, S. F.; CHEN, D.; HUI, K. P. Y.; CHU, D. K. W.; CHAN, M. C. W.; CHEUNG, P. P. H.; HUANG, X.; PEIRIS, M.; YEN, H. L. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. **Antiviral Research**, v. 178, n. April, p. 104786, 2020.

CHU, C. M.; CHENG, V. C. C.; HUNG, I. F. N.; WONG, M. M. L.; CHAN, K. H.; CHAN, K. S.; KAO, R. Y. T.; POON, L. L. M.; WONG, C. L. P.; GUAN, Y.; PEIRIS, J. S. M.; YUEN, K. Y. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: Initial virological and clinical findings. **Thorax**, v. 59, n. 3, p. 252–256, 2004.

COLSON, P.; ROLAIN, J. M.; LAGIER, J. C.; BROUQUI, P.; RAOULT, D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 55, n. 4, p. 105932, 2020.

D'ACQUARICA, I.; AGRANAT, I. Chiral switches of chloroquine and hydroxychloroquine: potential drugs to treat COVID-19. **Drug Discovery Today**, v. 00, n. 00, p. 19–21, maio 2020.

DAS, U. N. Can Bioactive Lipids Inactivate Coronavirus (COVID-19)? **Archives of Medical Research**, v. 51, n. 3, p. 282–286, 2020.

DE OLANO, J.; HOWLAND, M. A.; SU, M. K.; HOFFMAN, R. S.; BIARY, R. Toxicokinetics of hydroxychloroquine following a massive overdose. **American Journal of Emergency Medicine**, v. 37, n. 12, p. 2264.e5–2264.e8, 2019.



DEVAUX, C. A.; ROLAIN, J. M.; COLSON, P.; RAOULT, D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *International Journal of Antimicrobial Agents*, v. 55, n. December 2019, 2020.

DUAN, K.; DUAN, K.; LIU, B.; LI, C.; ZHANG, H.; YU, T.; QU, J.; ZHOU, M.; CHEN, L.; MENG, S.; HU, Y.; PENG, C.; YUAN, M.; HUANG, J.; WANG, Z.; YU, J.; GAO, X.; WANG, D.; YU, X.; LI, L.; ZHANG, J.; WU, X.; LI, B.; XU, Y.; CHEN, W.; PENG, Y.; HU, Y.; LIN, L.; LIU, X.; HUANG, S.; ZHOU, Z.; ZHANG, L.; WANG, Y.; ZHANG, Z.; DENG, K.; XIA, Z.; GONG, Q.; ZHANG, W.; ZHENG, X.; LIU, Y.; YANG, H.; ZHOU, D.; YU, D.; HOU, J.; SHI, Z.; CHEN, S.; CHEN, Z.; ZHANG, X.; YANG, X. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 117, n. 17, p. 9490–9496, 2020.

EMA. **COVID-19: chloroquine and hydroxychloroquine only to be used in clinical trials or emergency use programmes.** Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-chloroquine-hydroxychloroquine-only-be-used-clinical-trials-emergency-use-programmes>>. Acesso em: 20 maio. 2020.

FDA. **Fact sheet for health care providers emergency use authorization (EUA) of remdesivir (GS-5734TM).** Disponível em: <<https://www.fda.gov/media/137566/download>>. Acesso em: 20 maio. 2020a.

FDA. **Recommendations for investigational COVID-19 convalescent plasma.** Disponível em: <<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-cber/recommendations-investigational-covid-19-convalescent-plasma>>. Acesso em: 4 maio. 2020b.

FERNER, R. E.; ARONSON, J. K. Remdesivir in covid-19. *The BMJ*, v. 369, n. April, p. 1–2, 2020.

FOWLER, A. A.; TRUWIT, J. D.; HITE, R. D.; MORRIS, P. E.; DEWILDE, C.; PRIDAY, A.; FISHER, B.; THACKER, L. R.; NATARAJAN, R.; BROPHY, D. F.; SCULTHORPE, R.; NANCHAL, R.; SYED, A.; STURGILL, J.; MARTIN, G. S.; SEVRANSKY, J.; KASHIOURIS, M.; HAMMAN, S.; EGAN, K. F.; HASTINGS, A.; SPENCER, W.; TENCH, S.; MEHKRI, O.; BINDAS, J.; DUGGAL, A.; GRAF, J.; ZELLNER, S.; YANNY, L.; MCPOLIN, C.; HOLLRITH, T.; KRAMER, D.; OJIELO, C.; DAMM, T.; CASSITY, E.; WIELICZKO, A.; HALQUIST, M. Effect of vitamin C infusion on organ failure and biomarkers of inflammation and vascular injury in patients with sepsis and severe acute respiratory failure: The CITRIS-ALI randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, v. 322, n. 13, p. 1261–1270, 2019.

GAO, J.; TIAN, Z.; YANG, X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *BioScience Trends*, v. 14, n. 1, p. 72–73, 2020.

GAUTRET, P.; GAUTRET, P.; LAGIER, J. C.; PAROLA, P.; HOANG, V. T.; MEDDEB, L.; SEVESTRE, J.; MAILHE, M.; DOUDIER, B.; AUBRY, C.; AMRANE, S.; SENG, P.; HOCQUART, M.; ELDIN, C.; FINANCE, J.; VIEIRA, V.



E.; TISSOT-DUPONT, H. T.; HONORÉ, S.; STEIN, A.; MILLION, M.; COLSON, P.; LA SCOLA, B.; VEIT, V.; JACQUIER, A.; DEHARO, J. C.; DRANCOURT, M.; FOURNIER, P. E.; ROLAIN, J. M.; BROUQUI, P.; RAOULT, D. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. **Travel Medicine and Infectious Disease**, v. 34, n. April, p. 101663, 2020a.

GAUTRET, P.; LAGIER, J.-C.; PAROLA, P.; HOANG, V. T.; MEDDEB, L.; MAILHE, M.; DOUDIER, B.; COURJON, J.; GIORDANENGO, V.; VIEIRA, V. E.; DUPONT, H. T.; HONORÉ, S.; COLSON, P.; CHABRIÈRE, E.; LA SCOLA, B.; ROLAIN, J.-M.; BROUQUI, P.; RAOULT, D. 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, 2020b.

GELERIS, J.; SUN, Y.; PLATT, J.; ZUCKER, J.; BALDWIN, M.; HRIPCSAK, G.; LABELLA, A.; MANSON, D. K.; KUBIN, C.; BARR, R. G.; SOBIESZCZYK, M. E.; SCHLUGER, N. W. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. **New England Journal of Medicine**, n. NEJMoa2012410, p. 1–8, 2020.

GHAFFARI, S.; ROSHANRAVAN, N.; TUTUNCHI, H.; OSTADRAHIMI, A.; POURAGHAEI, M.; KAFIL, B. Oleylethanolamide, A Bioactive Lipid Amide, as A Promising Treatment Strategy for Coronavirus/COVID-19. **Archives of Medical Research**, p. 30–33, 2020.

GIUDICESSI, J. R.; NOSEWORTHY, P. A.; FRIEDMAN, P. A.; ACKERMAN, M. J. Urgent guidance for navigating and circumventing the QTc-prolonging and torsadogenic potential of possible pharmacotherapies for Coronavirus disease 19 (COVID-19). **Mayo Clinic Proceedings**, v. 95, n. 6, p. 1213–1221, jun. 2020.

GREIN, J.; OHMAGARI, N.; SHIN, D.; DIAZ, G.; ASPERGES, E.; CASTAGNA, A.; FELDT, T.; GREEN, G.; GREEN, M. L.; LESCURE, F.-X.; NICASTRI, E.; ODA, R.; YO, K.; QUIROS-ROLDAN, E.; STUDEMEISTER, A.; REDINSKI, J.; AHMED, S.; BERNETT, J.; CHELLIAH, D.; CHEN, D.; CHIHARA, S.; COHEN, S. H.; CUNNINGHAM, J.; D'ARMINIO MONFORTE, A.; ISMAIL, S.; KATO, H.; LAPADULA, G.; L'HER, E.; MAENO, T.; MAJUMDER, S.; MASSARI, M.; MORA-RILLO, M.; MUTOH, Y.; NGUYEN, D.; VERWEIJ, E.; ZOUFALY, A.; OSINUSI, A. O.; DEZURE, A.; ZHAO, Y.; ZHONG, L.; CHOKKALINGAM, A.; ELBOUDWAREJ, E.; TELEP, L.; TIMBS, L.; HENNE, I.; SELLERS, S.; CAO, H.; TAN, S. K.; WINTERBOURNE, L.; DESAI, P.; MERA, R.; GAGGAR, A.; MYERS, R. P.; BRAINARD, D. M.; CHILDS, R.; FLANIGAN, T. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. **New England Journal of Medicine**, p. 1–10, 2020.

HUANG, C.; WANG, Y.; LI, X.; REN, L.; ZHAO, J.; HU, Y.; ZHANG, L.; FAN, G.; XU, J.; GU, X.; CHENG, Z.; YU, T.; XIA, J.; WEI, Y.; WU, W.; XIE, X.; YIN, W.; LI, H.; LIU, M.; XIAO, YANY.; GAO, H.; GUO, L.; XIE, J.; WANG, G.; JIANG, R.; GAO, Z.; JIN, Q.; WANG, J.; CAO, B. Clinical features of patients infected with



2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497–506, 2020a.

HUANG, M.; TANG, T.; PANG, P.; LI, M.; MA, R.; LU, J.; SHU, J.; YOU, Y.; CHEN, B.; LIANG, J.; HONG, Z.; CHEN, H.; KONG, L.; QIN, D.; PEI, D.; XIA, J.; JIANG, S.; SHAN, H. Treating COVID-19 with chloroquine. **Journal of Molecular Cell Biology**, v. 12, n. 4, p. 322–325, 2020b.

IGLESIAS CUBERO, G.; RODRIGUEZ REGUERO, J. J.; ROJO ORTEGA, J. M. Restrictive cardiomyopathy caused by chloroquine. **British Heart Journal**, v. 69, n. 5, p. 451–452, 1993.

KANDEEL, M.; AL-NAZAWI, M. Virtual screening and repurposing of FDA approved drugs against COVID-19 main protease. **Life Sciences**, v. 251, n. February, p. 117627, 2020.

KHAMSI, R. If a coronavirus vaccine arrives, can the world make enough? **Nature**, v. 580, n. 7805, p. 578–580, 2020.

KO, W. C.; ROLAIN, J. M.; LEE, N. Y.; CHEN, P. L.; HUANG, C. T.; LEE, P. I.; HSUEH, P. R. Arguments in favour of remdesivir for treating SARS-CoV-2 infections. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 55, n. 105933, p. 10–12, 2020.

KRZEMINSKI, P.; LESIAK, A.; NARBUTT, J. Seizures as a rare adverse effect of chloroquine therapy in systemic lupus erythematosus patients: a case report and literature survey. **Postepy Dermatologii i Alergologii**, v. 35, n. 4, p. 429–430, 2018.

KUPFERSCHMIDT, K.; COHEN, J. Race to find COVID-19 treatments accelerates. **Science**, v. 367, n. 6485, p. 1412–1413, 27 mar. 2020.

LI, G.; DE CLERCQ, E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). Nature reviews. **Drug discovery**, v. 19, n. 3, p. 149–150, 2020.

LITTLE, P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and covid-19. **The BMJ**, v. 368, n. March, p. 1–2, 2020.

LIU, J.; CAO, R.; XU, M.; WANG, X.; ZHANG, H.; HU, H.; LI, Y.; HU, Z.; ZHONG, W.; WANG, M. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. **Cell Discovery**, v. 6, n. 1, p. 6–9, 2020.

LIU, L. Traditional Chinese medicine contributes to the treatment of COVID-19 patients. **Chinese Herbal Medicines**, v. 12, n. 2, p. 95–96, 2020.

LOFFREDO, L.; VIOLI, F. COVID-19 and cardiovascular injury: A role for oxidative stress and antioxidant treatment? **International Journal of Cardiology**, v. 312, p. 136, 2020.

LUO, E.; ZHANG, D.; LUO, H.; LIU, B.; ZHAO, K.; ZHAO, Y.; BIAN, Y.; WANG, Y. Treatment efficacy analysis of traditional Chinese medicine for novel coronavirus pneumonia (COVID-19): An empirical study from Wuhan, Hubei



Province, China. **Chinese Medicine (United Kingdom)**, v. 15, n. 1, p. 1–13, 2020a.

LUO, H.; TANG, Q. LING; SHANG, Y. XI; LIANG, S. BING; YANG, M.; ROBINSON, N.; LIU, J. PING. Can Chinese Medicine be used for prevention of Corona Virus disease 2019 (COVID-19)? A review of historical classics, research evidence and current prevention programs. **Chinese Journal of Integrative Medicine**, v. 26, n. 4, p. 243–250, 2020b.

MAHÉVAS, M.; TRAN, V-T.; ROUMIER, M.; CHABROL, A.; PAULE, R.; GUILLAUD, C.; FOIS, E.; LEPEULE, R.; SZWEBEL, T-A.; LESCURE, F.-X.; SCHLEMMER, F.; MATIGNON, M.; KHELLAF, M.; CRICKX, E.; TERRIER, B.; MORBIEU, C.; LEGENDRE, P.; DANG, J.; SCHOINDRE, Y.; PAWLOTSKY, J-M.; MICHEL, M.; PERRODEAU, E.; CARLIER, N.; ROCHE, N.; DE LASTOURS, V.; OURGHANLIAN, C.; KERNEIS, S.; MÉNAGER, P.; MOUTHON, L.; AUDUREAU, E.; RAVAUD, P.; GODEAU, B.; GALLIEN, S.; COSTEDOAT-CHALUMEAU, N. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. **Bmj**, v. 2019, p. m1844, 2020.

MAIR-JENKINS, J.; SAAVEDRA-CAMPOS, M.; BAILLIE, J. K.; CLEARY, P.; KHAW, F. M.; LIM, W. S.; MAKKI, S.; ROONEY, K. D.; NGUYEN-VAN-TAM, J. S.; BECK, C. R. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: A systematic review and exploratory meta-analysis. **Journal of Infectious Diseases**, v. 211, n. 1, p. 80–90, 2015.

MAVRIKAKIS, M.; PAPAZOGLOU, S.; SFIKAKIS, P. P.; VAIOPoulos, G.; ROUGAS, K. Retinal toxicity in long term hydroxychloroquine treatment. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 55, n. 3, p. 187–189, 1996.

MCCHESNEY, E. W. Animal toxicity and pharmacokinetics of hydroxychloroquine sulfate. **The American Journal of Medicine**, v. 75, n. 1 PART 1, p. 11–18, 1983.

MCKEE, D. L.; STERNBERG, A.; STANGE, U.; LAUFER, S.; NAUJOKAT, C. Candidate drugs against SARS-CoV-2 and COVID-19. **Pharmacological Research**, v. 157, n. April, p. 104859, 2020.

MESSINA, G.; POLITO, R.; MONDA, V.; CIPOLLONI, L.; DI NUNNO, N.; DI MIZIO, G.; MURABITO, P.; CAROTENUTO, M.; MESSINA, A.; PISANELLI, D.; VALENZANO, A.; CIBELLI, G.; SCARINCI, A.; MONDA, M.; SESSA, F. Functional role of dietary intervention to improve the outcome of COVID-19: A hypothesis of work. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 9, 2020.

MILLION, M.; LAGIER, J. C.; GAUTRET, P.; COLSON, P.; FOURNIER, P. E.; AMRANE, S.; HOCQUART, M.; MAILHE, M.; ESTEVES-VIEIRA, V.; DOUDIER, B.; AUBRY, C.; CORREARD, F.; GIRAUD-GATINEAU, A.; ROUSSEL, Y.; BERENGER, C.; CASSIR, N.; SENG, P.; ZANDOTTI, C.; DHIVER, C.; RAVAUX, I.; TOMEI, C.; ELDIN, C.; TISSOT-DUPONT, H.; HONORÉ, S.; STEIN, A.; JACQUIER, A.; DEHARO, J. C.; CHABRIÈRE, E.; LEVASSEUR, A.;



FENOLLAR, F.; ROLAIN, J. M.; OBADIA, Y.; BROUQUI, P.; DRANCOURT, M.; LA SCOLA, B.; PAROLA, P.; RAOULT, D. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel medicine and infectious disease*, n. May, p. 101738, 2020.

MIRZA, M. U.; FROEYEN, M. Structural elucidation of SARS-CoV-2 viral proteins: Computational methods reveal potential drug candidates against main protease, Nsp12 polymerase and Nsp13 helicase. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 2020.

MOLINA, J. M.; DELAUGERRE, C.; LE GOFF, J.; MELA-LIMA, B.; PONSCARME, D.; GOLDWIRT, L.; DE CASTRO, N. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Medecine et Maladies Infectieuses*, v. 50, n. 4, p. 384, 2020.

NTYONGA-PONO, M.-P. COVID-19 infection and oxidative stress: an under-explored approach for prevention and treatment? *Pan African Medical Journal*, v. 35, n. Supp 2, p. 12–13, 29 abr. 2020.

PARHIZGAR, A. R. Introducing new antimalarial analogues of chloroquine and amodiaquine: A narrative review. *Iranian Journal of Medical Sciences*, v. 42, n. 2, p. 115–128, 2017.

PARISI, V.; LEOSCO, D. Precision Medicine in COVID-19: IL-1 $\beta$  a Potential Target. *JACC: Basic to Translational Science*, v. 5, n. 5, p. 543–544, 2020.

PASTICK, K. A.; OKAFOR, E. C.; WANG, F.; LOFGREN, S. M.; SKIPPER, C. P.; NICOL, M. R.; PULLEN, M. F.; RAJASINGHAM, R.; MCDONALD, E. G.; LEE, T. C.; SCHWARTZ, I. S.; KELLY, L. E.; LOTHER, S. A.; MITJÀ, O.; LETANG, E.; ABASSI, M.; BOULWARE, D. R. Review: Hydroxychloroquine and chloroquine for treatment of SARS-CoV-2 (COVID-19). *Open Forum Infectious Diseases*, v. 7, n. 4, p. 1–9, 2020.

PAWAR, A. Y. Combating Devastating COVID -19 by Drug Repurposing. *International Journal of Antimicrobial Agents*, n. xxxx, 2020.

PENG, Z. **Vitamin C Infusion for the Treatment of Severe 2019-nCoV Infected Pneumonia**. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04264533>>. Acesso em: 20 maio. 2020.

POOLADANDA, V.; THATIKONDA, S.; GODUGU, C. The current understanding and potential therapeutic options to combat COVID-19. *Life Sciences*, v. 254, n. May, p. 117765, 2020.

QING, G.; ZHANG, H.; BAI, Y.; LUO, Y. Traditional Chinese and Western Medicines jointly beat COVID-19 Pandemic. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, v. 26, n. 6, p. 403–404, 2020.

RALPH, R.; LEW, J.; ZENG, T.; FRANCIS, M.; XUE, B.; ROUX, M.; OSTADGAVAH, A. T.; RUBINO, S.; DAWE, N. J.; AL-AHDAL, M. N.; KELVIN, D. J.; RICHARDSON, C. D.; KINDRACHUK, J.; FALZARANO, D.; KELVIN, A. A.



2019-nCoV (Wuhan virus), a novel Coronavirus: Human-to-human transmission, travel-related cases, and vaccine readiness. **Journal of Infection in Developing Countries**, v. 14, n. 1, p. 3–17, 2020.

RATLIFF, N. B.; ESTES, M. L.; MYLES, J. L.; SHIREY, E. K.; MCMAHON, J. T. Diagnosis of chloroquine cardiomyopathy by endomyocardial biopsy. **New England Journal of Medicine**, v. 316, n. 4, p. 191–193, 22 jan. 1987.

REITER, R. J.; MA, Q.; SHARMA, R. Treatment of ebola and other infectious diseases: melatonin "goes viral". **Melatonin Research**, v. 3, n. 1, p. 43–57, 2020.

REITER, R. J.; SHARMA, R.; MA, Q.; DOMINQUEZ-RODRIGUEZ, A.; MARIK, P. E.; ABREU-GONZALEZ, P. Melatonin Inhibits COVID-19-induced Cytokine Storm by Reversing Aerobic Glycolysis in Immune Cells: **A Mechanistic Analysis**. **Medicine in Drug Discovery**, v. 6, p. 100044, jun. 2020.

REN, J.; ZHANG, A.-H.; WANG, X.-J. Traditional Chinese medicine for COVID-19 treatment. **Pharmacological Research**, v. 155, n. March, p. 104743, maio 2020.

RISMANBAF, A. Potential Treatments for COVID-19; a Narrative Literature Review. **Archives of academic emergency medicine**, v. 8, n. 1, p. e29, 2020.

ROSENBERG, E. S.; DUFORT, E. M.; UDO, T.; WILBERSCHIED, L. A.; KUMAR, J.; TESORIERO, J.; WEINBERG, P.; KIRKWOOD, J.; MUSE, A.; DEHOVITZ, J.; BLOG, D. S.; HUTTON, B.; HOLTGRAVE, D. R.; ZUCKER, H. A. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York state. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 12203, p. 1–10, 2020.

SANDERS, J. M.; MONOGUE, M. L.; JODLOWSKI, T. Z.; CUTRELL, J. B. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 323, n. 18, 2020.

SAVARINO, A.; SHYTAJ, I. L. Chloroquine and beyond: Exploring anti-rheumatic drugs to reduce immune hyperactivation in HIV/AIDS. **Retrovirology**, v. 12, n. 1, p. 1–10, 2015.

SHAFFER, L. 15 drugs being tested to treat COVID-19 and how they would work. **Nature Medicine**, n. May, p. 1–7, 15 maio 2020.

SHEAHAN, T. P.; SIMS, A. C.; LEIST, S. R.; SCHÄFER, A.; WON, J.; BROWN, A. J.; MONTGOMERY, S. A.; HOGG, A.; BABUSIS, D.; CLARKE, M. O.; SPAHN, J. E.; BAUER, L.; SELLERS, S.; PORTER, D.; FENG, J. Y.; CIHLAR, T.; JORDAN, R.; DENISON, M. R.; BARIC, R. S. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. **Nature Communications**, v. 11, n. 1, 2020.

SHNEIDER, A.; KUDRIAVTSEV, A.; VAKHRUSHEVA, A. Can melatonin reduce the severity of COVID-19 pandemic? **International Reviews of Immunology**, v. 0, n. 0, p. 1–10, 2020.



SYAL, K. COVID-19: Herd Immunity and Convalescent Plasma Transfer Therapy. *Journal of Medical Virology*, p. 0–2, 13 abr. 2020.

TACCONI, F. S.; GORHAM, J.; VINCENT, J.-L. Hydroxychloroquine in the management of critically ill patients with COVID-19: the need for an evidence base. *The Lancet Respiratory Medicine*, v. 8, n. 6, p. 539–541, jun. 2020.

TAMBURELLO, A.; MARANDO, M. Immunoglobulins or convalescent plasma to tackle COVID-19: Buying time to save lives – Current situation and perspectives. *Swiss Medical Weekly*, v. 150, n. 19–20, p. 1–2, 2020.

TANG, W.; TANG, W.; CAO, Z.; HAN, M.; WANG, Z.; CHEN, J.; SUN, W.; WU, Y.; XIAO, W.; LIU, S.; CHEN, E.; CHEN, W.; WANG, X.; YANG, J.; LIN, J.; ZHAO, I.; YAN, Y.; XIE, Z.; LI, D.; YANG, Y.; LIU, L.; QU, J.; NING, G.; SHI, G.; XIE, Q. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ*, v. 369, p. m1849, 14 maio 2020.

TEIXEIRA DA SILVA, J. A. Convalescent plasma: A possible treatment of COVID-19 in India. *Medical Journal Armed Forces India*, v. 76, n. 2, p. 236–237, 2020.

TÉTU, P.; HAMELIN, A.; LEBRUN-VIGNES, B.; SORIA, A.; BARBAUD, A.; FRANCÈS, C.; CHASSET, F. Prévalence des effets indésirables de l'hydroxychloroquine (Plaquinil ®) dans une population dermatologique : étude rétrospective sur 102 patients. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*, v. 145, n. 6–7, p. 395–404, jun. 2018.

THORLUND, K.; DRON, L.; PARK, J.; HSU, G.; FORREST, J. I.; MILLS, E. J. A real-time dashboard of clinical trials for COVID-19. *The Lancet Digital Health*, v. 2, n. 6, p. e286–e287, 2020.

TIBERGHIEN, P.; LAMBALLERIE, X.; MOREL, P.; GALLIAN, P.; LACOMBE, K.; YAZDANPANAH, Y. Collecting and evaluating convalescent plasma for COVID-19 treatment: why and how? *Vox Sanguinis*, p. vox.12926, 3 maio 2020.

TÖNNESMANN, E.; KANDOLF, R.; LEWALTER, T. Chloroquine cardiomyopathy-a review of the literature. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, v. 35, n. 3, p. 434–442, 2013.

TRAEBERT, M.; DUMOTIER, B.; MEISTER, L.; HOFFMANN, P.; DOMINGUEZ-ESTEVEZ, M.; SUTER, W. Inhibition of hERG K<sup>+</sup> currents by antimalarial drugs in stably transfected HEK293 cells. *European Journal of Pharmacology*, v. 484, n. 1, p. 41–48, 2004.

TZEKOV, R. Ocular toxicity due to chloroquine and hydroxychloroquine: Electrophysiological and visual function correlates. *Documenta Ophthalmologica*, v. 110, n. 1, p. 111–120, 2005.

VAN GRIENSVEN, J.; EDWARDS, T.; DE LAMBALLERIE, X.; SEMPLE, M. G.; GALLIAN, P.; BAIZE, S.; HORBY, P. W.; RAOUL, H.; MAGASSOUBA, N.; ANTIERENS, A.; LOMAS, C.; FAYE, O.; SALL, A. A.; FRANSEN, K.; BUYZE, J.; RAVINETTO, R.; TIBERGHIEN, P.; CLAEYS, Y.; DE CROP, M.; LYNEN, L.;



BAH, E. I.; SMITH, P. G.; DELAMOU, A.; DE WEGGHELEIRE, A.; HABA, N. Evaluation of convalescent plasma for Ebola virus disease in Guinea. **New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 1, p. 33–42, 2016.

VINCENT, M. J.; BERGERON, E.; BENJANNET, S.; ERICKSON, B. R.; ROLLIN, P. E.; KSIAZEK, T. G.; SEIDAH, N. G.; NICHOL, S. T. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. **Virology Journal**, v. 2, p. 1–10, 2005.

WANG, D.; HU, B.; HU, C.; ZHU, F.; LIU, X.; ZHANG, J.; WANG, B.; XIANG, H.; CHENG, Z.; XIONG, Y.; ZHAO, Y.; LI, Y.; WANG, X.; PENG, Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel Coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 323, n. 11, p. 1061–1069, 2020a.

WANG, J. Z.; ZHANG, R. Y.; BAI, J. An anti-oxidative therapy for ameliorating cardiac injuries of critically ill COVID-19-infected patients. **International Journal of Cardiology**, v. 312, p. 137–138, 2020.

WANG, M.; CAO, R.; ZHANG, L.; YANG, X.; LIU, J.; XU, M.; SHI, Z.; HU, Z.; ZHONG, W.; XIAO, G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. **Cell Research**, v. 30, n. 3, p. 269–271, 2020b.

WU, R.; WANG, L.; KUO, H.-C. D.; SHANNAR, A.; PETER, R.; CHOU, P. J.; LI, S.; HUDLIKAR, R.; LIU, X.; LIU, Z.; POIANI, G. J.; AMOROSA, L.; BRUNETTI, L.; KONG, A.-N. An Update on Current Therapeutic Drugs Treating COVID-19. **Current Pharmacology Reports**, 11 maio 2020.

XU, J.; ZHANG, Y. Traditional Chinese Medicine treatment of COVID-19. **Complementary Therapies in Clinical Practice**, v. 39, n. April, p. 101165, 2020.

YAO, X.; YE, F.; ZHANG, M.; CUI, C.; HUANG, B.; NIU, P.; LIU, X.; ZHAO, L.; DONG, E.; SONG, C.; ZHAN, S.; LU, R.; LI, H.; TAN, W.; LIU, D. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of Hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). **Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, n. ciaa237, p. 1–8, 2020.

YAVUZ, S. S.; ÜNAL, S. Antiviral treatment of COVID-19. **Turkish Journal of Medical Sciences**, v. 50, n. SI-1, p. 611–619, 2020.

YE, M.; FU, D.; REN, Y.; WANG, F.; WANG, D.; ZHANG, F.; XIA, X.; LV, T. Treatment with convalescent plasma for COVID-19 patients in Wuhan, China. **Journal of Medical Virology**, p. 0–1, 15 abr. 2020a.

YE, X. T.; LUO, Y. L.; XIA, S. C.; SUN, Q. F.; DING, J. G.; ZHOU, Y.; CHEN, W.; WANG, X. F.; ZHANG, W. W.; DU, W. J.; RUAN, Z. W.; HONG, L. Clinical efficacy of lopinavir/ritonavir in the treatment of Coronavirus disease 2019. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 24, n. 6, p. 3390–3396, 2020b.



YOUNG, B. E.; ONG, S. W. X.; KALIMUDDIN, S.; LOW, J. G.; TAN, S. Y.; LOH, J.; NG, O. T.; MARIMUTHU, K.; ANG, L. W.; MAK, T. M.; LAU, S. K.; ANDERSON, D. E.; CHAN, K. S.; TAN, T. Y.; NG, T. Y.; CUI, L.; SAID, Z.; KURUPATHAM, L.; CHEN, M. I. C.; CHAN, M.; VASOO, S.; WANG, L. F.; TAN, B. H.; LIN, R. T. P.; LEE, V. J. M.; LEO, Y. S.; LYD, D. C. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected with SARS-CoV-2 in Singapore. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 323, n. 15, p. 1488–1494, 2020.

ZENG, Q.-L.; YU, Z.-J.; GOU, J.-J.; LI, G.-M.; MA, S.-H.; ZHANG, G.-F.; XU, J.-H.; LIN, W.-B.; CUI, G.-L.; ZHANG, M.-M.; LI, C.; WANG, Z.-S.; ZHANG, Z.-H.; LIU, Z.-S. Effect of convalescent plasma therapy on viral shedding and survival in patients with coronavirus disease 2019. **The Journal of Infectious Diseases**, n. Xx Xxxx, p. 1–6, 2020.

ZHAI, P.; DING, Y.; WU, X.; LONG, J.; ZHONG, Y.; LI, Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 55, n. 5, p. 105955, maio 2020.

ZHANG, L.; PANG, R.; XUE, X.; BAO, J.; YE, S.; DAI, Y.; ZHENG, Y.; FU, Q.; HU, Z.; YI, Y. Anti-SARS-CoV-2 virus antibody levels in convalescent plasma of six donors who have recovered from COVID-19. **Aging**, v. 12, n. 8, p. 6536–6542, 2020a.

ZHANG, R.; WANG, X.; NI, L.; DI, X.; MA, B.; NIU, S.; LIU, C.; REITER, R. J. COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment. **Life Sciences**, v. 250, n. February, p. 117583, 2020b.

ZHAO, Q.; HE, Y. Challenges of Convalescent Plasma Therapy on COVID-19. **Journal of Clinical Virology**, v. 127, n. April, p. 400042, 2020.

ZHOU, D.; DAI, S. M.; TONG, Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. **The Journal of antimicrobial chemotherapy**, n. February, p. 4–7, 2020.

ZHOU, P.; YANG, X-L.; WANG, X-G.; HU, B.; ZHANG, L.; ZHANG, W.; SI, H-R.; ZHU, Y.; LI, B.; HUANG, C-L.; CHEN, H.-D.; CHEN, J.; LUO, Y.; GUO, H.; JIANG, R-D.; LIU, M-Q.; CHEN, Y.; SHEN, X-R.; WANG, X.; ZHENG, X.-S.; ZHAO, K.; CHEN, Q-J.; DENG, F.; LIU, L-L.; YAN, B.; ZHAN, F-X.; WANG, Y-Y.; XIAO, G-F.; SHI, Z-L. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature**, v. 579, n. 7798, p. 270–273, 3 mar. 2020.

ZHU, N.; ZHANG, D.; WANG, W.; LI, X.; YANG, B.; SONG, J.; ZHAO, X.; HUANG, B.; SHI, W.; LU, R.; NIU, P.; ZHAN, F.; MA, X.; WANG, D.; XU, W.; WU, G.; GAO, G. F.; TAN, W. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 8, p. 727–733, 2020.



## CAPÍTULO 5

### VACINAS EM FASE DE ESTUDO CONTRA O NOVO CORONAVÍRUS – SARS-COV-2

**PALAVRAS-CHAVE:** Candidatas à vacina. Vacinas de ácidos nucleicos. Vacinas vetor viral. Vacinas baseadas em proteínas.

#### INTRODUÇÃO

**Gabriel Olivo Locatelli<sup>1</sup>**

1 Biotecnólogo, Doutor em Biotecnologia. UNIBRA – Centro Universitário Brasileiro. UFPE – Universidade Federal de Pernambuco. ORCID: ORCID: 0000-0002-5109-7485. E-mail: gabriel.locatelli@ufpe.br

**Claudriana Locatelli<sup>2</sup>**

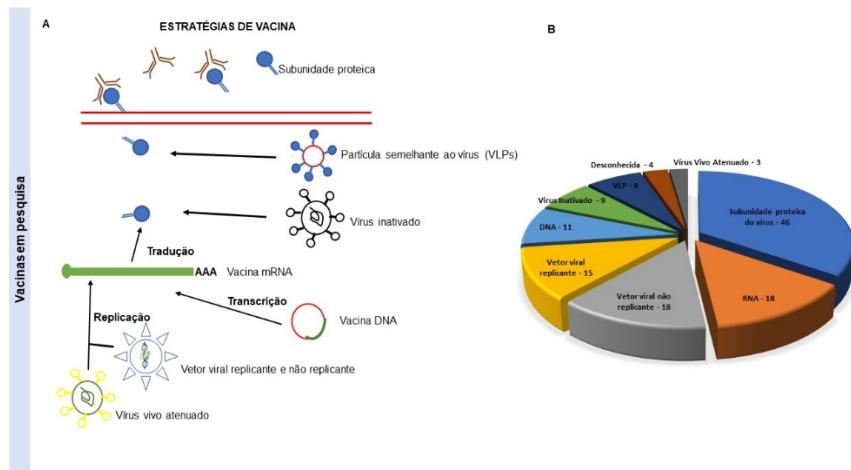
2 Farmacêutica Bioquímica, Doutora em Farmácia. Programa de Pós-Graduação em Desenvolvimento e Sociedade da Universidade Alto Vale do Rio do Peixe – UNIARP. ORCID: 0000-0003-4708-6641. E-mail: claudriana@uniarp.edu.br

Com o crescimento diário de novos infectados e óbitos causados pelo SARS-CoV-2, o mundo espera, da comunidade científica, uma forma segura de voltar à normalidade. Isso só se atingirá com a imunização da população para o SARS-CoV-2. Estratégias de imunização em massa pelo contato com o vírus são moralmente inaceitáveis pelo grande número de óbitos necessários para atingir essa imunização. Além do mais, os estudos científicos, até o momento, não garantem que, pelo contágio, essa imunização seja atingida. Há relatos de casos de reinfecção ou reativação do vírus ainda em discussão (SMITH, 2020; ALIZARGAR, 2020). Existe, também, a possibilidade de mutação do vírus, como acontece para outras doenças respiratórias, principalmente pelo fato do material genético do SARS-CoV-2 ser RNA de fita simples, sendo os vírus de RNA os mais mutagênicos. Estudos de sequenciamento genético mostram uma lenta evolução e uma baixa taxa de mutação até o momento, sendo vantajoso o desenvolvimento de vacinas (DONG et al., 2020; ZHOU et al., 2020).

Nessa corrida pela vacina, até 2 de junho de 2020, havia 133 vacinas em estudo, das quais 10 estavam em avaliação clínica de fase I ou de fase II (Tabela 1); as demais, em fases pré-clínicas de desenvolvimento (WHO, 2020). Dentre as pesquisas em desenvolvimento, diferentes estratégias têm sido empregadas para a obtenção de uma vacina segura e eficaz como se pode visualizar na Figura 1.



**Figura 1:** Potenciais candidatos à vacina em desenvolvimento para imunização contra COVID-19; A) estratégias utilizadas na produção de vacinas; B) Número de vacinas em estudo



**Fonte:** Figura 1A adaptado de MUKHERJEE, 2020 e Figura 1B autores, extraído de WHO, 2020.

Como visto no capítulo 1, figura 3, a proteína de pico ou “spike” (S) do SARS-CoV-2 é uma glicoproteína relacionada à infectividade viral. A proteína S media a ligação receptora e a fusão da membrana com a célula do hospedeiro, o que é crucial para determinar o tropismo pelo hospedeiro e a capacidade de transmissão. Geralmente, a proteína S do coronavírus é funcionalmente dividida na subunidade S1 – responsável pela ligação do receptor, e na subunidade S2 – responsável pela fusão da membrana celular. A região de ligação receptora fica localizado no domínio de ligação receptora (RBD) da subunidade S1, que interage com o receptor celular e media o apego ao vírus com as células hospedeiras (MA et al., 2020, SHANMUGARAJ et al., 2020).

A proteína S tem forte imunogenicidade e pode induzir altos títulos de anticorpos neutralizantes, o que torna essa proteína o antígeno preferencial nos diversos estudos para o desenvolvimento de vacinas (de WIT et al., 2016; MUKHERJEE, 2020; MA et al., 2020). Assim como suas subunidades, S1, S2 ou RDB, também, têm sido usadas como antígeno alvo em vários estudos.

# Covid-19:

Um olhar interdisciplinar sobre a grande pandemia do século XXI



Tabela 1: Candidatas a vacinas que se encontram em fase de avaliação clínica

Plataforma Tecnológica	Tipo de vacina candidata	Grupo desenvolvedor	Coronavírus (cepa alvo)	Estágio de avaliação clínica atual	Outros patógenos (não coronavírus) que podem usar a mesma plataforma
Vetor viral não replicante	ChAdOx1-S	Universidade de Oxford / AstraZeneca	SARS-CoV2	Fase 2b/3 <a href="#">2020-001228-32</a>  Fase 1/2 <a href="#">2020-001072-15</a>	MERS, influenza, Tuberculose  Chikungunya, Zika, MenB, peste negra
Vetor viral não replicante	Adenovírus Type 5 Vector	CanSino Biological Inc. / Instituto de Biotecnologia da Academia de Ciências Médicas Militares	SARS-CoV2	Fase 2 <a href="#">ChiCTR200003178</a>  Fase 1 <a href="#">ChiCTR200003090</a>	Ebola
RNA	LNP-encapsulated mRNA	Moderna / NIAID	SARS-CoV2	Fase 2 <a href="#">NCT04405076</a>  Fase 1 <a href="#">NCT04283461</a>	Múltiplos candidatos
Vírus Inativado	Inactivated	Instituto de Produtos Biológicos de Wuhan / Sinopharm	SARS-CoV2	Fase 1/2 <a href="#">ChiCTR200003180</a>  9	
Vírus Inativado	Inactivated	Instituto de Produtos Biológicos de	SARS-CoV2	Fase 1/2 <a href="#">ChiCTR200003245</a>  9	

# Covid-19:

Um olhar interdisciplinar sobre a grande pandemia do século XXI



Beijing / Sinopharm					
Vírus Inativado	Inactivated + alum	Sinovac	SARS- CoV2	Fase 1/2 <u>NCT04383574</u> <u>NCT04352608</u>	SARS
Subunidade Proteica	Full length recombinant SARS CoV-2  glycoprotein nanoparticle vaccine adjuvanted with	Novavax	SARS- CoV2	Fase 1/2 <u>NCT04368988</u>	RSV; CCHF, HPV, VZV, EBOV
Matrix M					
RNA	3 LNP- mRNAs	BioNTech / Fosun Pharma / Pfizer	SARS- CoV2	Fase 1/2 <u>2020-001038-36</u> <u>NCT04368728</u>	
Vírus Inativado	Inactivated	Instituto de Biologia Médica da Academia Chinesa de Ciências Médicas	SARS- CoV2	Fase 1	
DNA	DNA plasmid vaccine with electroporatio n	Inovio Pharmaceutica ls	SARS- CoV2	Fase 1 <u>NCT04336410</u>	Múltiplos candidatos

Fonte: WHO, 2020.



### VACINAS BASEADAS EM PROTEÍNAS

#### - Vacinas de Subunidades Proteicas

O uso de subunidades proteicas de um patógeno de interesse como antígeno alvo para a imunização é empregado com sucesso na produção de várias vacinas como: pneumonia causada por *Streptococcus pneumoniae*, HPV, Hepatite B, sepse e meningite (KIM et al., 2020). Vacinas de subunidade para ambos os SARS coronavírus podem empregar como antígenos alvos as subunidades S1, S2 ou o domínio de ligação RBD para obter uma resposta imune contra a proteína S (Spike), assim no caso de contato com o SARS-CoV-2, evitar seu acoplamento com o receptor do hospedeiro ACE2. Essa técnica tem sido empregada para se obter a mesma resposta imune, sem usar como antígeno a proteína S completa, objetivando minimizar os efeitos adversos. Estudos demonstraram que, embora a proteína S tenha provocado uma resposta de anticorpos neutralizantes, também, induziu respostas imunes prejudiciais, incluindo aumento da infectividade e infiltração eosinofílica (JIANG et al., 2012; CHEN et al., 2020).

A subunidade do domínio de ligação RBD tem sido considerada um superantígeno, candidata ideal e segura à obtenção de vacinas. A comparação da imunogenicidade e a proteção imunológica de vacinas RBD com proteínas S para SARS-CoV ou MERS-CoV induziu, a título mais alto, atividade neutralizante mais potente e proporcionou proteção de longo prazo *in vivo* contra a infecção por SARS-CoV, em comparação com a resposta induzida pela proteína S completa (MA et al., 2020; CHEN et al., 2020).

No entanto, o título de anticorpos induzido pela proteína S de comprimento total não é tão alto quanto o induzido pelo RBD. Especula-se que a competição por antígenos possa resultar em um nível mais baixo de anticorpo neutralizante induzido pela proteína S completa, do que o induzido pela RBD. O mais importante é que a RBD de SARS-CoV não causou danos imunológicos no modelo animal enquanto a proteína S completa poderia causar. Assim, uma vantagem da vacina baseada em RBD é sua capacidade de minimizar respostas imunológicas adversas como imunopotenciação. Portanto, vários estudos estão empregando a mesma técnica no desenvolvimento de vacinas para SARS-CoV-2, pois o domínio de ligação RDB entre SARS-CoV e SARS-CoV-2 exibem mais de 80% de similaridade no perfil de aminoácidos (MA et al., 2020; CHEN et al., 2020).

A subunidade S2, responsável pela fusão entre o vírus e as membranas celulares alvo, deve ser outra candidata à vacina. Vários grupos mostraram que S2 de SARS-CoV e/ou MERS-CoV poderiam induzir a produção de anticorpos neutralizantes, embora com menor potência neutralizante do que a dos anticorpos específicos para RBD (MA et al., 2020, AMAWI et al., 2020).

Guo et al (2005) investigaram as respostas imunes contra um fragmento de S2 recombinante em camundongos e descobriram que o fragmento S2 pode



induzir resposta celular específica e um alto nível de IgG total, mas poucos anticorpos neutralizantes contra a infecção por SARS-CoV.

Em outro estudo, Zeng et al (2006) purificaram a IgG total específica de S1 e de S2 de camundongos imunizados com proteínas S1 ou S2 recombinantes, respectivamente, e descobriram que as IgG anti-S1 e a anti-S2 foram capazes de abolir a ligação entre a proteína S e o receptor celular do hospedeiro, embora a IgG anti-S1 tenha mostrado uma eficiência de bloqueio significativamente maior. As sequências de aminoácidos de resíduos de S2 são altamente conservadas e homólogas entre SARS-CoV e SARS-CoV-2. Na verdade, esses domínios são altamente conservados em outros vírus coronarianos, portanto a subunidade S2 tem potencial para ser usada como antígeno alvo para o desenvolvimento de vacina contra cepas de vírus divergentes (MA et al., 2020).

### **- Vacinas de Partículas Semelhantes ao Vírus (VLPs)**

As vacinas VLPs usam estruturas supramoleculares compostas de múltiplas cópias de proteínas estruturais virais, expressadas por organismos recombinantes, com determinantes抗原ígenos de patógenos-alvo em sua superfície. São capazes de formar uma estrutura抗原ígenica indistinguível dos vírus dos quais derivaram, portanto são como “conchas” vazias, uma imitação da estrutura do SARS-CoV-2, mas sem capacidade infectante, pois não possuem material genético. Apresentam a capacidade de gerar uma resposta imunológica forte, mas são difíceis de serem produzidas (SYOMIN e ILYIN, 2019; CALLAWAY, 2020).

Vários sistemas de expressão proteica podem ser usados para produzir partículas semelhantes a vírus (VLPs), bactérias, sistemas de leveduras, linhagens celulares de insetos e de mamíferos e até mesmo em plantas transgênicas. A grande vantagem dos VLPs deve-se à segurança e à eficácia, uma vez que, como não possuem um genoma próprio, não têm a capacidade de se replicar, oferecendo um nível de estabilidade semelhante aos vetores virais não replicantes (SYOMIN e ILYIN, 2019; MUKHERJEE, 2020).

Essa plataforma tecnológica está sendo empregada no Brasil pelo grupo de pesquisadores do Instituto do Coração (InCor) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FM-USP). O grupo afirma já haver desenvolvido três (3) formulações de vacinas baseadas em VLPs, buscando identificar qual a melhor candidata. As partículas possuem características semelhantes às de peptídeos e de proteínas do vírus, como a proteína S do SARS-CoV-2, usada pelo novo coronavírus para se conectar ao receptor nas células humanas – a proteína ACE2 – e infectá-las. Por isso, são facilmente reconhecidas pelas células do sistema imune. Mas os testes em humanos, ainda, devem demorar meses para acontecer (ALISSON, 2020).



### VACINAS DE VETOR VIRAL

#### - Vacinas de Vetor Viral não Replicante

Duas vacinas, empregando essa plataforma tecnológica, estão em fase de ensaios clínicos em humanos para o SARS-CoV-2, a AD5-nCoV da CanSino Biologics (China) e a vacina ChAdOx1 nCoV-19 da Universidade Oxford / Merck (Reino Unido), a qual será testada na fase II no Brasil.

Vacinas de vetor viral não replicante baseiam-se no uso de um vírus recombinante não patogênico que perdeu a capacidade de replicação. Os adenovírus (Ad) estão entre os vetores (replicantes e não replicantes) mais explorados para o desenvolvimento de vacinas, haja vista ser um vírus comum em humanos que provoca sintomas de um resfriado. No caso de adenovírus não replicantes, os genes essenciais à replicação do adenovírus são excluídos entre outros do genoma total e substituídos por genes codificadores da proteína antígena alvo (ROBERT-GUROFF, 2007). Vetores virais não replicantes podem acomodar genes maiores (codificadores de antígenos alvo) e fornecer a estabilidade em termos de não recuperar a virulência quando comparados aos vetores virais replicantes (MUKHERJEE, 2020).

A vacina AD5-nCoV da CanSino Biologics (China) emprega o Adenovírus com o defeito de replicação tipo 5, modificado geneticamente para expressar a proteína S do SARS-CoV-2, capaz de induzir o sistema imunológico adaptativo (KIM et al, 2020). Os resultados da fase I dos ensaios clínicos mostraram que a vacina Ad5-nCoV é tolerável e produz resposta imunogênica. As respostas humorais contra SARS-CoV-2 observaram-se a partir do 14º dia e atingiram o pico no 28º dia pós-vacinação em adultos saudáveis (ZHU et al., 2020). Os resultados incentivaram a aprovação dos ensaios clínicos em fase II, que estão em andamento.

Muitos pesquisadores estão céticos quanto aos resultados da fase I da vacina AD5-nCoV porquanto acreditam que o Adenovírus humano (HAd) modificado não é um bom vetor viral. Mais de 50 sorotipos diferentes de Adenovírus são conhecidos por infectar humanos, assim mais de 80% da população humana foi exposta a, pelo menos, um sorotipo de HAd e desenvolveu uma resposta imune específica do sorotipo. A imunidade pré-existente contra um sorotipo de HAd específico reduz, significativamente, a absorção vetorial e encurta a duração da expressão transgênica (AHI, BANGARI, and MITTAL, 2011). Assim, o sistema imunológico pode se concentrar nas demais proteínas estruturais de topo do Adenovírus para ativar a resposta imune e não desenvolver resposta imune para a proteína S do SARS-CoV-2.

A mesma estratégia, igualmente, é empregada na vacina ChAdOx1 nCoV-19 pelo Instituto Jenner (Universidade de Oxford – Reino Unido) em parceria com a MERCK indústria farmacêutica. Porém, empregou-se um adenovírus de chimpanzé com defeito de replicação, também modificado geneticamente, para expressar a proteína S do SARS-CoV-2 e induzir a resposta imune protetora. Esse adenovírus (ChAdOx1) tem sido usado para desenvolver



vacinas contra vários patógenos, incluindo outro coronavírus (MERS-CoV) que causa a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS). Os resultados publicados no preprint (van DOREMALEN et al., 2020) mostraram que a vacina induziu rapidamente respostas imunes contra SARS-CoV-2 em camundongos e macacos *Rhesus*. Com base nesses dados, os ensaios clínicos fase I começaram a ser testados em 23 de abril em voluntários saudáveis no Reino Unido. Nos ensaios de fase II, devem-se incluir voluntários no Brasil como destaca a reportagem (MANZANO, 2020).

No Brasil, outra vacina contra o SARS-CoV-2, empregando essa tecnologia de vetor viral não replicante, está em estudo pela Fundação Osvaldo Cruz - Fiocruz e Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG. O estudo terá como vetor o vírus da influenza com defeito de replicação a fim de gerar resposta imunológica contra o SARS-CoV-2. Com esse processo, uma das possibilidades é desenvolver uma vacina bivalente que possa ser usada contra influenza e contra o coronavírus. Mas a pesquisa que envolve diversas etapas encontra-se na fase inicial ainda na construção do vírus recombinante (LOPES, 2020; FIOCRUZ, 2020).

### **- Vacinas de Vetor Viral Replicante**

Os vetores virais replicantes são muito semelhantes aos vetores virais não replicantes discutidos acima. Diferem-se por serem excluídos apenas genes que não comprometem sua capacidade de replicação, por isso apresentam uma capacidade mais limitada de inserção de genes de interesse à expressão do antígeno alvo. No entanto, apresentam outras vantagens como o efeito poupadão de doses. Esse efeito é atribuível à replicação subsequente do vetor viral *in vivo*, o que oferece uma poderosa vantagem prática para futuros fabricantes da vacina que precisarão produzir material suficiente para uso em todo o mundo. Outra vantagem dos vetores replicantes se deve à imitação de uma infecção natural por adenovírus, resultando na indução de citocinas e moléculas co-estimuladoras que fornecem um efeito adjuvante potente (ROBERT-GUROFF, 2007).

Vetores virais replicantes em uso incluem adenovírus, vírus do sarampo, poxvírus e vírus da estomatite vesicular (VSV). Vetores baseados em vírus do sarampo consideraram-se para vacinas contra o HIV-AIDS e SARS devido ao seu potencial para desenvolver uma imunidade duradoura ao longo da vida como resultado de sua capacidade de infectar as células apresentadoras de抗ígenos (células dendríticas e macrófagos) (MUKHERJEE, 2020).



### VACINAS COM ÁCIDOS NUCLEICOS

#### - Vacinas de RNA

Vacinas de mRNA têm sido intensamente estudadas para diversos patógenos emergentes, mas não há nenhuma outra vacina que empregue essa técnica liberada para uso em humanos. Essa estratégia utiliza a maquinaria celular do hospedeiro a fim de produzir proteínas alvo idênticas às do patógeno de interesse. No caso da vacina mRNA-1273 da Moderna Therapeutics (EUA), o mRNA fornece a informação que codifica uma forma da proteína S do SARS-CoV-2 capaz de induzir o sistema imunológico adaptativo (PARTI et al., 2018; MUKHERJEE, 2020).

Essa técnica não usa parte do vírus, apenas RNA mensageiro recombinante da proteína S, que é revestida com nanopartículas lipídicas (LNPs) para entrega eficaz. Uma vez injetados no músculo, os miócitos capturam a LNPs e, em seguida, liberam os mRNAs no citoplasma para a tradução das proteínas S. Essas proteínas S, endogenamente produzidas, serão secretadas para ativar respostas imunes humorais e celulares (WANG et al., 2020). A vacina da Moderna Therapeutics teve bons resultados na fase I dos ensaios clínicos em humanos, realizados em março de 2020, dando continuidade aos ensaios clínicos em fase II.

As vacinas antivirais baseadas em mRNA apresentam vantagens em relação às abordagens tradicionais. Em primeiro lugar, minimizam o risco potencial de infecção e de mutagênese induzida pela inserção devido à degradação natural do mRNA no microambiente celular. Em segundo lugar, a alta eficácia do antígeno, devido a modificações estruturais de mRNA projetadas, melhora sua estabilidade e sua tradução. Em terceiro lugar, a alta potência das vacinas baseadas em mRNA por serem capazes de gerar imunoglobulinas antivirais potentes com apenas uma ou duas imunizações em baixas doses. Em quarto lugar, o mRNA projetado facilita a produção em larga escala de doses suficientes de vacinas necessárias para tratar populações em massa (WANG et al., 2020; KIM et al., 2020).

Por outro lado, há relatórios sobre casos raros de reações moderadas ou graves para diferentes vacinas mRNA, inclusive nos resultados primários dos ensaios de fase I da vacina mRNA-1273 da Moderna. Portanto, é importante compreender, claramente, os potenciais riscos desse tipo de vacina baseada em mRNA, ou seja, respostas inflamatórias locais e sistêmicas, persistência da expressão imunogênica induzida, possível desenvolvimento de anticorpos autoretivos e efeitos tóxicos de quaisquer componentes não nativos do sistema de entrega (PECK & LAURING, 2018; WANG et al., 2020).

#### - Vacinas de DNA

Vacinas de DNA têm sido propostas como melhor alternativa às vacinas vivas e inativadas para tratamentos contra patógenos emergentes. Nesse caso, um



plasmídeo de expressão contendo o DNA (genes que codificam um ou mais抗ígenos de interesse), para a expressão da proteína do patógeno, é introduzido diretamente às células de um tecido específico, muitas vezes, transportado por nanoportadores. Na célula, esses genes fazem seu caminho para o núcleo e terceirizam, para a maquinaria celular do hospedeiro, a produção da proteína da superfície viral. Da mesma forma que vacinas de mRNA, essas proteínas, endogenamente produzidas, serão secretadas para ativar respostas imunes humorais e celulares. Vacinas de DNA são seguras, estáveis e grandes quantidades podem ser produzidas em um curto espaço de tempo, o que é crucial como resposta à pandemia (HOBERNIK & BROS, 2018; MUKHERJEE, 2020).

Essa tecnologia é empregada na vacina INO-4800 da Inovio Pharmaceuticals (EUA) que apresentou resultados promissores nos modelos animais e encontra-se em fase I dos ensaios clínicos em humanos. Seu desenvolvimento baseou-se nos estudos anteriores para o MERS-CoV, empregando DNA sintético para a expressão da proteína S, assim projetando a INO-4800, que resultou em expressão robusta da proteína S *in vitro*. Os modelos em animais, com a imunização de camundongos e de porquinhos-da-índia, apresentaram respostas de células T específicas ao antígeno, anticorpos funcionais, que neutralizam a infecção por SARS-CoV-2 e bloqueiam a ligação da proteína S ao receptor ACE2 do hospedeiro (SMITH et al., 2020).

## VACINA COM VÍRUS

### - Vacina de Vírus Inativado

Sabe-se que a maioria das vacinas contra gripe atualmente são inativadas, seguras e eficientes na proteção das pessoas contra a infecção pelo vírus da gripe. O emprego dessa técnica estava em andamento em outras pesquisas para o desenvolvimento de uma vacina contra o SARS-CoV. Algumas abordagens avaliadas para a preparação de inativos desse vírus foram: formaldeído, luz UV e  $\beta$ -propiolactona, o que induziram boa resposta imune nos ensaios com diferentes animais imunizados. Alguns grupos avaliaram a segurança da vacina inativada para SARS-CoV e os resultados mostraram que todas as vacinas induziram anticorpos neutralizantes e reduções significativas do SARS-CoV após desafio viral. No entanto, o desafio dos camundongos, dando-se qualquer uma das vacinas inativadas, levou à ocorrência de lesão pulmonar com infiltração eosinófila proeminente. Isso sugere cautela ao usar o SARS-CoV inativado como uma vacina uma vez que pode causar respostas imunes e / ou inflamatórias prejudiciais (MA et al., 2020).

O Instituto de Produtos Biológicos de Wuhan empregou essa técnica para o desenvolvimento de uma vacina de vírus inativado contra SARS-CoV-2. Para isso, um isolado derivado de um paciente foi replicado e inativado com  $\beta$ -propiolactona. Os ensaios em animais foram capazes de induzir anticorpos neutralizantes específicos SARS-CoV-2 em camundongos, ratos e primatas não humanos. Esses anticorpos foram capazes de neutralizar 10 cepas



representativas de SARS-CoV-2, o que pode indicar uma possível capacidade de neutralização mais ampla contra cepas SARS-CoV-2 circulantes em todo o mundo (GAO et al., 2020; RISSON, 2020).

Imunizaram-se os macacos *Rhesus* três vezes com o vírus inativado; uma semana depois, foram desafiados com um vírus de um isolado diferente. Embora a infecção pelo SARS-CoV-2 de macacos *Rhesus* não reproduza totalmente a fisiopatologia humana, os vacinados não apresentaram sintomas e houve uma rápida diminuição das cargas vírais. A segurança da vacina foi avaliada em macacos adicionais por meio do monitoramento de sinais clínicos, índice hematológico e bioquímico e análise histopatológicas, não se apresentando efeitos adversos imediatos, fato que sugere segurança. Essa técnica de inativação é bem conhecida e adaptável para produção em outras instalações, com alta escalabilidade, o que facilitaria a resposta à pandemia. Os ensaios clínicos das Fases I e II estão em andamento (GAO et al., 2020).

### **- Vacina de Vírus Vivo Atenuado**

É o método clássico de desenvolvimento de vacinas. Histórica e contemporaneamente, as vacinas atenuadas *in vivo* têm sido usadas com sucesso no controle de infecções e de surtos como sarampo, caxumba, rubéola, poliomielite, febre amarela e varicela. A grande vantagem de vacinas contendo os vírus inteiros atenuados é sua imunogenicidade inerente e a capacidade de estimular receptores do tipo Toll (Toll-like receptor - TLRs). No entanto, um problema para vacinas de coronavírus deve-se aos resultados de diversos trabalhos que demonstram maior infectividade após imunização com vírus vivo ou morto de SARS-CoV (JIANG et al., 2012; CHEN et al., 2020).

Além do mais, o desenvolvimento de vacinas com o vírus vivo atenuado requer testes adicionais extensos para confirmar sua segurança. Notavelmente, as vacinas vivas atenuadas estão associadas ao risco de reversão da virulência por processos de mutação ou recombinação, que podem causar surtos perigosos em populações não vacinadas, incluindo animais. Visando a minimizar esse risco, vários grupos tentaram desenvolver novas estratégias para controlar, com segurança, a atenuação da virulência em vírus de RNA (como o SARS-CoV-2). No caso de coronavírus, identificaram-se alguns mutantes para impedir a reversão da virulência. Alguns candidatos à vacina contra SARS-CoV foram testados em ensaios clínicos, mostrando que podem provocar respostas imunológicas robustas e são seguros, embora seus perfis de segurança, a longo prazo, não tenham sido relatados (MA et al., 2020; CHEN et al., 2020).

Também, algumas plataformas tecnológicas usam os vetores virais replicantes atenuados para expressar proteínas ou antígenos alvo do patógeno de interesse. Como se discutiu acima, igualmente, têm sido empregadas ao desenvolvimento de vacinas contra SARS-CoV-2 como se verifica com a Johnson & Johnson, que está usando sua plataforma de vacina contra o ebola, um vetor adenoviral para o desenvolvimento da vacina para a COVID-19. Além disso, pesquisadores da Universidade de Hong Kong desenvolveram uma vacina, usando o vírus da gripe atenuado que expressa proteínas de SARS-CoV-2. Outra empresa a Codagenix



Incorporation possui uma tecnologia de “codon deoptimization” capaz de atenuar vírus e está explorando estratégias de vacinas SARS-CoV-2 (CHEN et al., 2020).

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora as pesquisas encontrem-se avançadas na busca de vacinas contra o novo coronavírus, a imunização de pessoas contra esse vírus ainda não se alcançou. Nenhum país conseguiu até o momento a produção de vacinas que mostrem eficácia e segurança; as que apontam para isso, ainda, encontram-se em fase inicial de estudos clínicos, Fase I e Fase II. Os mais otimistas apontam que a vacinação em massa contra o novo coronavírus deva ocorrer somente em 2021, o que seria considerado um recorde, visto que, na maioria das vezes, a investigação de novas vacinas leva, aproximadamente, dez anos.

Outro fator que dificulta a produção de vacinas eficazes é a possibilidade de mutação do vírus, como acontece com outras doenças respiratórias e que, ainda, não se elucidou, completamente, para o SARS-CoV-2 embora estudos de sequenciamento genético mostrem uma lenta evolução e uma baixa taxa de mutação até o momento.

As pesquisas em andamento mostram diferentes estratégias que se vêm empregando para a obtenção de uma vacina segura e eficaz, as quais foram discutidas no presente capítulo, mostrando-se, em fases mais avançadas de estudo, aquelas de vetor viral replicante e não replicante.



### REFERÊNCIAS

- AHI, Y.S., BANGARI, D.S., MITTAL, S.K. (2011). Adenoviral vector immunity: its implications and circumvention strategies. *Current gene therapy*, 11(4), 307–320. <https://doi.org/10.2174/156652311796150372>
- ALISSON, E. (2020). Potencial vacina brasileira contra COVID-19 começa a ser testada em animais. Agência FAPESP. Acessado em: 06/06/2020. Disponível em: <http://agencia.fapesp.br/potencial-vacina-brasileira-contra-covid-19-comeca-a-ser-testada-em-animal/33326/>
- ALIZARGAR, J. (2020). Risk of reactivation or reinfection of novel coronavirus (COVID-19). *Journal of the Formosan Medical Association*, v.119 (6). <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.04.013>
- CALLAWAY, E. (2020). The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. *Nature*, v. 580, 576 – 577. DOI: 10.1038/d41586-020-01221-y
- de WIT, E., van DOREMALEN, N., FALZARANO, D., MUNSTER, V.J. (2016) SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.*, v.14, 523–534. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.81>
- DONG, E., DU, H., GARDNER, L. (2020). An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect*. [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30120-1](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30120-1)
- FIOCRUZ (2020). Fiocruz Minas participa de estudo para vacina contra Covid-19. Publicado em: 06/abril/2020. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/fiocruz-minas-participa-de-estudo-para-vacina-contra-covid-19>
- GAO, Q. et al. (2020). Rapid development of an inactivated vaccine for SARS-CoV-2. Preprint at bioRxiv <https://doi.org/10.1101/2020.04.17.046375>
- GUO Y., SUN, S., WANG, K., ZHANG, S., ZHU, W., CHEN, Z. (2005). Elicitation of immunity in mice after immunization with the S2 subunit of the severe acute respiratory syndrome coronavirus. *DNA Cell Biol*, 24, 510-515. DOI:
- HOBERNIK, D., BROS, M. (2018). DNA vaccines-how far from clinical use? *Int. J. Mol. Sci.*, 19. DOI: 10.3390/ijms19113605
- JIANG, S., BOTTAZZI, M.E., DU, L., LUSTIGMAN, S., TSENG, C.T., CURTI, E., et al. (2012). Roadmap to developing a recombinant coronavirus S protein receptor-binding domain vaccine for severe acute respiratory syndrome. *Expert Rev Vaccines*, v.11(12), p.1405–13. DOI: <https://doi.org/10.1586/erv.12.126>
- KIM, Y.C., DEMA, B., & REYES-SANDOVAL, A. (2020). COVID-19 vaccines: breaking record times to first-in-human trials. *NPJ vaccines*, 5, 34. <https://doi.org/10.1038/s41541-020-0188-3>
- LOPES, R.J. (2020). Brasileiros modificam vírus da gripe em teste de vacina contra o novo coronavírus. Publicado em: 11/abril/2020. Disponível em:



<https://www1.folha.uol.com.br/equilibrioesaude/2020/04/brasileiros-modificam-virus-da-gripe-em-teste-de-vacina-contra-o-novo-coronavirus.shtml>

MA, C., SU, S., WANG, J., WEI, L., DU, L., JIANG, S. (2020). From SARS-CoV to SARS-CoV-2: safety and broad-spectrum are important for coronavirus vaccine development. *Microbes and Infection*. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.05.004>

MANZANO, F. (2020). Vacina de Oxford contra Covid-19 será testada em SP e RJ; saiba quem pode ser voluntário e como serão os testes. Acessado em: 05/06/2020. Disponível em: <https://g1.globo.com/bemestar/vacina/noticia/2020/06/05/lote-da-vacina-de-oxford-ja-chegou-ao-brasil-saiba-quem-pode-ser-voluntario-e-como-sera-o-teste-contra-a-covid-19.ghtml>

MUKHERJEE, R. (2020). Global efforts on vaccines for COVID-19: Since, sooner or later, we all will catch the coronavirus. *J Biosci*, v. 45 (68). DOI: 10.1007/s12038-020-00040-7

PARDI, N., HOGAN, M.J., PORTER, F.W., WEISSMAN, D. (2018). mRNA vaccines - a new era in vaccinology. *Nat. Rev. Drug Discov.* 17, 261–279

PECK, K.M., LAURING, A.S. (2018). Complexities of viral mutation rates. *J. Virol*, v.92(14): e01031-17

RISSON, E. (2020). Inactivated vaccine for SARS-CoV-2. *Nat Rev Immunol*, v. 20, 353. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0334-1>

ROBERT-GUROFF, M. (2007) Replicating and non-replicating viral vectors for vaccine development. *Curr. Opin. Biotechnol.* 18, 546–556.

SHANMUGARAJ, B., SIRIWATTANANON, K., WANGKANONT, K., PHOOLCHAROEN, W. (2020). Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19). *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*, v.38(1): 10–8.

SMITH J. (2020). South Korea reports more recovered coronavirus patients testing positive again. Available from: <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-southkorea/southkorea-reports-more-recovered-coronavirus-patients-testing-positive-again-idUSKCN21V0JQ>.

SMITH, T.R.F., PATEL, A., RAMOS, S. et al. (2020). Immunogenicity of a DNA vaccine candidate for COVID-19. *Nat Commun*, 11, 2601. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16505-0>

SYOMINA, B.V., ILYINB, Y.V. (2019). Virus-Like Particles as an Instrument of Vaccine Production. *Molecular Biology*, v. 53 (3), 323–334. DOI: 10.1134/S0026893319030154

van DOREMALEN, N., LAMBE, T., SPENCER, A. et al (2020). ChAdOx1 nCoV-19 vaccination prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. i: <https://doi.org/10.1101/2020.05.13.093195>



WANG, F., KREAM, R.M., STEFANO, G.B. (2020). An Evidence Based Perspective on mRNA-SARS-CoV-2 Vaccine Development. *Med Sci Monit*, 26: e924700. DOI: 10.12659/MSM.924700

WHO (2020). Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. World Health Organization, 30 de maio de 2020. Disponível em: <https://www.who.int/WHO-draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>

ZENG, F., HON, C.C., YIP, C.W., LAW, K.M., YEUNG, Y.S., CHAN K.H., et al. (2006). Quantitative comparison of the efficiency of antibodies against S1 and S2 subunit of SARS coronavirus spike protein in virus neutralization and blocking of receptor binding: implications for the functional roles of S2 subunit. *FEBS Lett*, 580, 5612-5620. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2006.08.085>

ZHOU, P., YANG, X.L., WANG, X.G., HU, B., ZHANG, L. et al. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, v. 579, 270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>

ZHU, F.C., LI, Y.H., GUAN, X.H., HOU, L.H., WANG, W.J., LI, J.X., WU, S.P., WANG, B.S., WANG, Z., WANG, L., JIA, S.Y., JIANG, H.D., WANG, L., JIANG, T., HU, Y., GOU, J.B., XU, S.B., XU, J.J., WANG, X.W., WANG, W., CHEN, W. (2020). Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *The Lancet*. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31208-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31208-3)



## CAPÍTULO 6

### PROCESSO DE INFECÇÃO E DE CURA PROVOCADO PELO NOVO CORONAVÍRUS – COVID-19 – Relato de experiência

**PALAVRAS-CHAVE:** Saúde. COVID-19. Contágio. Cura. Pandemia.

#### INTRODUÇÃO

Uma pandemia assusta as cidades e coloca os cidadãos de prontidão. O COVID-19, o novo Coronavírus, trata-se da maior emergência de saúde pública que a comunidade internacional enfrenta em décadas. É uma doença infecciosa que ocupa horas e horas do noticiário da imprensa e dos meios digitais nas redes sociais com suas consequências evidenciadas nos diferentes territórios e segmentos sociais (SCHMIDT et al., 2020; SILVA; MUNIZ, 2020).

O contágio pelo novo coronavírus é rápido e a duração do tratamento e as altas taxas de letalidade resultaram na declaração de que se vive uma pandemia em virtude da velocidade como se espalhou pelo mundo. A contaminação se dá pelo ar e por mucosas. De Wuhan na China, onde surgiu no final de 2019, propagou-se pelo mundo e o tráfego aéreo foi considerado o principal difusor da doença com alto grau de transmissão. A pandemia colocou as cidades em alerta, especialmente as grandes por apresentarem altas densidades e facilitarem a propagação da doença. O clima de pânico se instaurou e a certeza de que o mundo não será o mesmo quando superada essa fase de expansão da contaminação do Coronavírus (OMS, 2020).

A COVID-19 é uma doença causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, que apresenta um quadro clínico que varia de infecções assintomáticas a quadros respiratórios graves. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a maioria dos pacientes com COVID-19 (cerca de 80%) pode ser assintomática e cerca de 20% dos casos podem requerer atendimento hospitalar por apresentarem dificuldade respiratória, e, desses casos, aproximadamente, 5% podem necessitar de suporte para o tratamento de insuficiência respiratória (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Os sintomas da COVID-19 podem variar de um simples resfriado até uma pneumonia severa. Os sintomas mais comuns: 1) Tosse; 2) Febre; 3) Coriza; 4) Dor de garganta; 5) Dificuldade para respirar; 6) Cansaço físico; 7) Diarreia; 8) Perda do olfato e do paladar. A transmissão acontece de uma pessoa contaminada para outra ou por contato próximo por meio de: 1) Gotículas de saliva; 2) Espirro; 3) Tosse; 4) Catarro; 5) Objetos ou superfícies contaminadas,



como celulares, mesas, maçanetas, elevadores, brinquedos, teclados de computador etc (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

O Brasil, em 20 dias, alcançou mais contaminados do que nos 20 dias da Itália. As duas maiores cidades, Rio de Janeiro e São Paulo, apresentaram um número crescente de pessoas com testes positivos para COVID-19. Em virtude das limitações de atendimento hospitalar, da impossibilidade de uma vacina nesse momento, a alternativa foi evitar, ao máximo, a propagação do vírus. Em função disso, o isolamento social foi a recomendação para reduzir a progressão geométrica da contaminação vírica (BARBOSA, 2020).

Barbosa (2020) afirma que, para proteger familiares, trabalhadores e a população do contágio imediato, algumas ações foram definidas para o isolamento social, como: ficar em casa; reduzir contatos pessoais; não frequentar bares e restaurantes; fechar escolas, universidades e os estádios de futebol. Recomenda-se, ainda, exercer o trabalho remoto.

Nesse contexto, Barbosa (2020) corrobora a necessidade de conscientizar e de reconhecer as organizações da sociedade civil, profissionais de saúde e movimentos sociais populares como atores fundamentais para a criação de uma ampla agenda de proteção e de cuidados às populações e aos territórios mais vulneráveis quanto à propagação do coronavírus. Frisa, ainda, a importância da mobilização da solidariedade não só entre familiares e amigos, mas entre vizinhos, entre colegas de trabalho, entre pessoas que estão próximas e/ou distantes. São solidariedades decisivas a fim de superar a tragédia que rodeia ou que atinge a todos.

Da mesma forma, Fortes e Oliveira (2020) entendem que é dever colaborar no processamento de informações que possam contribuir na tarefa de geração de conhecimento, visando a contribuir para a compreensão da profundidade e da complexidade dos desafios decorrentes da presente pandemia, cumprindo, também, um dever institucional de contribuir científicamente com o enfrentamento dessa pandemia.

Schmidt et al. (2020) enfatiza que uma das repercussões da COVID-19 envolve a realização de intervenções psicológicas durante a vigência da pandemia para minimizar impactos negativos e promover saúde mental, bem como em momentos posteriores quando as pessoas precisarão se readaptar e lidar com perdas e com transformações, sendo considerada a maior emergência de saúde pública.

O número de pessoas afetadas psicologicamente durante as epidemias, tende a ser maior que o número de pessoas afetadas pela infecção. Outras tragédias mostraram que as implicações à saúde mental podem durar mais tempo e ter maior prevalência que a própria epidemia e que os impactos psicossociais e econômicos podem ser incalculáveis se consideradas sua ressonância em diferentes contextos (ORNELL et al., 2020).

Nesse estudo, apresenta-se uma breve contextualização sobre o surgimento e os sintomas do coronavírus, bem como a complexidade do processo da contaminação, isolamento social e cura do COVID-19. No



desenvolvimento do trabalho, apresentou-se o panorama dos casos confirmados no planeta, no Brasil e em Santa Catarina.

Narra-se a experiência vivenciada pela autora no processo de contaminação, de tratamento e de cura do coronavírus, ocorrido no período de 11 de março a 8 de abril de 2020.

Num segundo momento, relata-se a experiência do secretário da saúde do município de Lages sobre processamento de informações do processo de contágio e de cura do novo coronavírus – COVID-19.

A pesquisa narrativa trata-se de experiência traduzida em histórias vividas e composta por relatos narrativos (CLANDININ; CONNELLY, 2011). Da mesma forma, Sahagoff (2015) afirma que a pesquisa narrativa é um estudo da experiência como história e o registro escrito permite ao sujeito questionar, avaliar o que escreveu e como escreveu, posicionando-se como autor e leitor das experiências e das vivências narradas.

## DESENVOLVIMENTO

Atualmente, no estado de Santa Catarina, o governo do Estado confirma 6.458 casos e 100 óbitos por Covid-19, dos quais 3.794 se recuperaram e 1.946 estão em acompanhamento. Esse dado divulgou-se em 22 de maio. Desde o início da pandemia, 100 óbitos foram causados pelo coronavírus. Esses números colocam a taxa de letalidade em Santa Catarina em 1,55% (SANTA CATARINA, 2020)

De acordo com o Boletim epidemiológico do Coronavírus do estado de Santa Catarina, datado de 22 de maio de 2020, mostra-se o número de casos confirmados e número de óbitos no âmbito global, Brasil e no estado de Santa Catarina, conforme se demonstra a Figura 1.

**Figura 1:** Dados de casos confirmados e de óbitos por coronavírus



**Fonte:** Santa Catarina (2020).

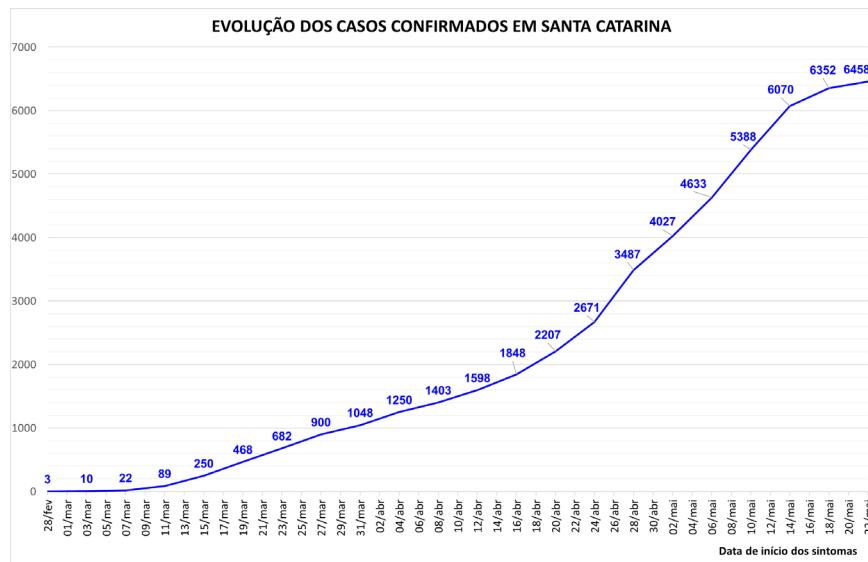
A Figura 1 mostra a estatística dos casos confirmados e dos óbitos em âmbito global e no Brasil. Em Santa Catarina, o número de casos confirmados



aumentou no dia 22 de maio de 2020 porque a plataforma SC Digital, na qual os laboratórios privados informam os exames de COVID-19, integrou-se ao sistema do Governo de Santa Catarina.

O número de pacientes recuperados considera aqueles que tiveram alta da internação hospitalar e, para os casos mais leves, aqueles com um período maior do que 20 dias desde o início dos sintomas.

**Figura 2:** Evolução dos casos confirmados em Santa Catarina



**Fonte:** Santa Catarina (2020).

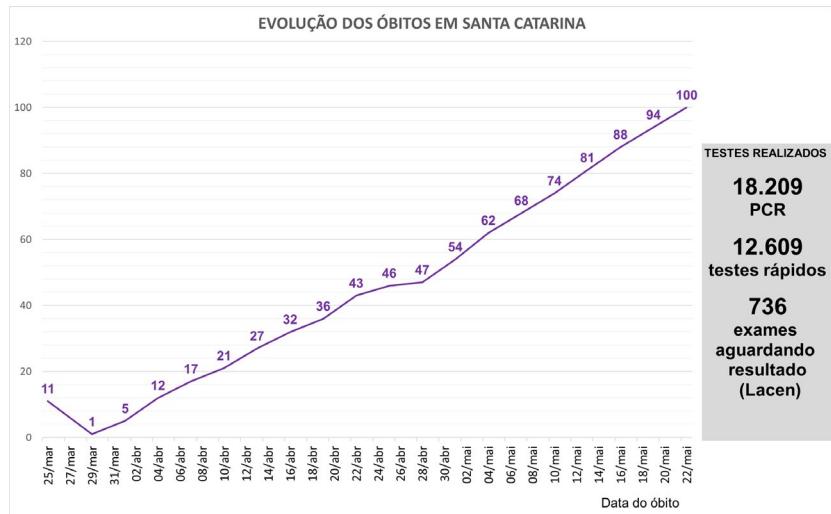
A Figura 2 mostra a evolução dos casos confirmados e dos óbitos em Santa Catarina a partir da liberação dos resultados laboratoriais.

A partir de 20 de abril de 2020, os boletins passaram a representar dados que melhor apresentassem a situação da COVID-19 no Estado, permitindo identificar, com maior precisão, o momento da infecção pelo vírus SARS-CoV-2. Dessa forma, o gráfico representa a curva epidêmica e a evolução de casos confirmados desde o início dos sintomas.

A Figura 3 apresenta a evolução dos óbitos confirmados de acordo com a data do óbito desde o dia 25 de março no estado de Santa Catarina.



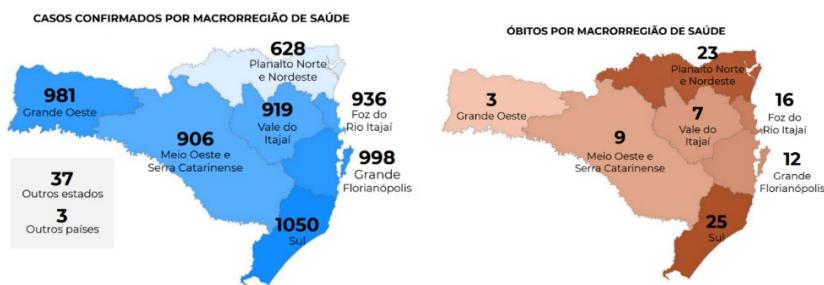
**Figura 3:** Evolução dos óbitos em Santa Catarina



**Fonte:** Santa Catarina (2020).

A Figura 4 demonstra o número de casos confirmados e de óbitos por macrorregião de saúde no Estado.

**Figura 4:** Casos confirmados e óbitos por macrorregião de saúde



**Fonte:** Santa Catarina (2020).

O número de casos confirmados e de óbitos por macrorregião de saúde apresentado na Figura 4 vem crescendo, semanalmente, conforme boletins epidemiológicos divulgados pelo governo do estado de Santa Catarina.

## RELATO DA PACIENTE

Minha história iniciou em 7 de março de 2020, quando desloquei de Lages para um cruzeiro em Punta Canas. No dia 8 de março, embarcamos no



navio Costa Favolosa no Porto Vila Romana com destino a cinco ilhas, conforme previsto no roteiro.

Entretanto, em 11 de março, durante a viagem, senti a dor na garganta momento no qual tomei anti-inflamatório e usei pastilhas a fim de amenizar a garganta. Posteriormente, tomei o antibiótico azitromicina por três dias.

Destaco que, a partir de 11 de março, o navio não atracou na terceira ilha e nem nas demais que estavam previstas. Quando não atracamos na quarta ilha, desconfiamos de que havia algum problema, uma vez que as autoridades bloquearam as entradas para estrangeiros. Ficamos confinados nos ambientes internos do navio.

A partir de 12 de março, iniciaram-se horas de dúvidas e de perguntas sem respostas sobre a nossa condição naquele local. Não conseguimos mais retornar ao porto de origem para embarcar no voo previsto para o Brasil. No dia 18 de março, a Cia da embarcação fretou um avião para repatriar os turistas brasileiros que estavam no navio. Foi uma viagem extremamente estressante, com muitas vigílias e restrições.

Finalmente, no dia 18 de março, chegamos a São Paulo quando se intensificaram os sintomas do novo coronavírus - COVID-19, desencadeando-se muito cansaço físico e tosse seca. No final da tarde do dia 19 de março, chegamos a Lages. A tosse seca continuava, o cansaço físico aumentava drasticamente e a febre começava a subir. Estando acamada pela extrema debilidade física e com a febre subindo gradativamente, próximo às 22 horas, tomei a decisão de procurar atendimento médico.

Chegando ao pronto atendimento da emergência do hospital, o médico decidiu por me internar com suspeita de COVID-19. Após o internamento num quarto improvisado na emergência do hospital, realizaram-se exames de sangue, de secreções das vias respiratórias e bucal, raio X e a tomografia do pulmão.

No segundo dia após o internamento, fui transferida para o quarto na ala preparada para atender pacientes acometidos pela COVID-19. Nesse momento, iniciou-se um processo de muita paciência e expectativa, aguardando o resultado dos exames e do parecer do médico. Foram horas de dúvidas, de solidão e de insegurança. Por fim, depois de três dias, chegou o resultado: positivo para Covid-19. Foi um momento de muita apreensão, ansiedade, fiquei olhando para o médico com sentimentos que não consigo expressar; perdi o chão com o diagnóstico de coronavírus, não sabia o que aconteceria, pois se tratava de uma doença nova e desconhecida, o que fez com que as pessoas não soubessem o que fazer e como lidar com isso. O médico me olhava, pois também não sabia o que me dizer e somente me perguntou: "Você tinha esperança de que fosse negativo?". Respondi que sim!

Na primeira noite iniciou o processo de aceitação e a ansiedade de quando e se iria para casa. Totalmente isolada, sem notícias da família, sem comunicação com familiares e amigos, os dias tornaram-se longos e silenciosos. Por muitas vezes, pegava-me chorando, não tinha mais controle sobre o choro



e o aperto da solidão. Mesmo com todos os profissionais da saúde que me atendiam muito bem, a solidão era grande demais.

Durante o período de internamento, a rotina se dava da seguinte forma: gasometria arterial diária para acompanhar o nível de oxigenação do sangue; exame HGT para controle da glicemia; antibióticos, antitérmico, anticoagulante e a eternidade de horas olhando para o monitor do oxímetro para que a medida da saturação subisse.

Depois de 11 dias com essa rotina, a oxigenação subiu o suficiente para receber alta e retornar para casa. Estar no lar é um sentimento de alívio e de muita felicidade por estar com a família. O acolhimento e o cuidado foram fundamentais para a pronta recuperação do processo do COVID-19.

Para total cura do contágio pelo novo coronavírus – COVID-19, foram fundamentais o período de recolhimento, de repouso e de isolamento social por mais sete dias.

Chegando em casa, inteirei-me das notícias que correram sobre mim e percebi o quanto há pessoas cruéis para lidar com as fragilidades das pessoas indefesas. Disseminam informações sobre as quais não têm conhecimento e clareza. Simplesmente, as pessoas difamam e espalham, irresponsavelmente, não se dando conta do quanto isso pode afetar a vida de outra pessoa. As notícias, a respeito do meu contágio, espalharam-se nas redes sociais de forma violenta e com dados falsos.

Pelo fato de o COVID-19 ser uma infecção totalmente nova e ser tratado como uma doença que mata, os pós-contágio é difícil e somos tratados com muito preconceito. As pessoas apontam e olham na defensiva, saem do ambiente no qual adentramos. É um processo doloroso, pois o período de cura necessita de acolhimento e de apoio de todos.

Quero registrar que os profissionais de saúde do hospital (médicos, enfermeiros, fisioterapeutas, pessoal operacional da cozinha e da limpeza), foram muito atenciosos, sempre incentivando para alimentar-me bem e ingerir muita água. Sempre se colocando à disposição, preocupados com o meu bem-estar.

### RELATO DO SECRETÁRIO DA SAÚDE

A partir dessas informações, inicia-se o relato do processo de contaminação, tratamento e cura da contaminação pelo COVID-19. Vivendo uma vida turbulenta nesse momento de pandemia, tenho vivenciado muitos cenários com pessoas em ambientes distintos, com realidades diferentes, com sentimentos dos mais diversos perante toda essa realidade, com mudanças de rotinas, com desafios e incertezas a respeito do futuro.

Atuo na área da saúde pública há mais de 12 anos e, por conviver em outros ambientes como empresas privadas, startups, universidades, associações e instituições públicas e privadas, sempre tive muito contato com



os mais diversos perfis de pessoas. Isso sempre ajudou a transitar com mais visibilidade do mundo exterior do que aqueles que não saem da “zona de conforto”. Fato que tem sido importante na minha carreira, principalmente por não me limitar às verdades condicionantes do mundo visado por aqueles que não saem do limite das barreiras a que se condicionaram.

Em meio à pandemia, fui convidado para o maior desafio que encarei até hoje: assumir a Secretaria Municipal de Saúde de Lages diante todas as incertezas futuras, de riscos financeiros, epidemiológicos, políticos, recursos e, principalmente, desafio em articular-me com mais de mil e duzentos colaboradores, que têm, em suas atividades, a responsabilidade diante de toda demanda de saúde no combate à COVID-19. E, de todos esses pontos, o maior desafio não é o financeiro, nem o epidemiológico, muito menos o político, mas sim o de conservar-me firme psicologicamente a fim de manter-me focado com o intuito de apoiar e de permitir-me receber o apoio de todos os que estão envolvidos nesse momento.

Percebo, nas ações dos profissionais e dos trabalhadores da saúde, o medo, a vontade de poderem se isolar em suas casas, de estarem próximos de suas famílias, esperando o mundo resolver essa pandemia. Mas eles não podem. Conversei com diversos colegas que ficaram dias sem ver seus filhos pela segurança destes. Era visível o receio por sua própria saúde e segurança, mas eles têm a missão de salvar vidas. Assim, o ponto sempre é acender aquele fator interno de cada um, ou melhor, aquilo que os fez escolherem a área da saúde: cuidar dos outros, igual e, até, prioritariamente mais do que de si mesmos ou dos seus.

Nessa atividade estratégica, de liderança e de tomada de decisões, percebi, igualmente, existirem aqueles sobre os quais o medo se sobrepõe, mostrando seus egos e seus interesses maiores do que qualquer outro sentimento ou outrem. Sem dúvida, isso impacta, psicologicamente, aqueles que lutam, que querem fazer a diferença, que se sacrificam, que colocam seu corpo no limite junto com sua mente, mas, infelizmente, são vencidos ou levados por essas pessoas.

As redes sociais, a mídia, o excesso de foco no tema da pandemia deixam muitos à beira do pânico constante, sem espaço para outros pensamentos, para a criatividade, e isso é perceptível em grande parte das pessoas com que tenho contato. Seja onde for, estão limitadas a esse assunto.

Tive contato com muitas pessoas que foram positivadas para COVID-19, e diversas relataram sobre a forma como estão sendo tratadas ou excluídas pelos indivíduos de seu convívio social, uma espécie de preconceito gerado pela desinformação, pelo medo, pela necessidade de se mostrarem detentores do saber sobre o incerto, fazendo com que muitos, que deveriam comemorar uma vitória, tenham de se preocupar com mais um fator psicológico, como se já não tenha sido suficiente superar o Coronavírus.

Esse tipo de situação realmente me preocupa, pois, diariamente, sinto o pânico gerado pela desinformação, pessoas querendo parar de trabalhar porque trabalham com “o primo do vizinho do irmão da pessoa que teve COVID-



19". Obviamente, essas situações causadas por esses sentimentos impactam na saúde pública, na economia e, principalmente, na sanidade mental de toda uma parte da sociedade. Isso gera um novo ciclo que precisa de atenção, voltando a impactar a saúde pública, a economia e, sempre, gerando um ciclo com efeito cascata.

É difícil imaginar como manteremos nossa sanidade mental equilibrada nesse momento, ainda sem perspectiva de solução dessa pandemia, tendo que lidar com todas as incertezas e os pensamentos que vão muito além dos seus, pois, hoje, vivemos conectados e somos lançados a ouvir, a olhar, a ler, a perceber os anseios de todos em nosso entorno.

Entretanto, acredito muito ser nesse ponto que podemos vencer o jogo em não nos deixar levar pelos pensamentos de todos, mas sim colocar nossa mente para produzir, procurar soluções, realizar atividades distintas, curtir o que estamos tendo de bom com tudo isso, sempre buscando olhar o que temos como oportunidades de fazermos algo novo, que possa, quem sabe, inclusive, ajudar a resolver parte de todos esses problemas atuais.

E, por fim, é assim que tenho mantido meu equilíbrio, focando em tudo que tenho e posso fazer, sem deixar um único ponto ou fator consumir tudo que posso ofertar ou realizar, fazendo o meu melhor onde pode haver resultado. Isso tem funcionado muito bem, desde antes da pandemia, e vamos continuar nesse caminho. E se possível, ainda, fazer muito por aqueles que estão juntos nesses desafios e pelos que precisam de ajuda.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Para o tratamento do contágio do novo coronavírus – Covid-19 em si existe o procedimento clínico cada vez mais acertada e eficaz. Percebe-se, no entanto, que, em todo o processo de contágio e de cura, é fundamental os aspectos emocionais e a sanidade mental equilibrada, devendo ser acompanhados e avaliados constantemente.

Deseja-se que todas as intervenções psicológicas durante a vigência da pandemia busquem minimizar impactos negativos e promover saúde mental haja vista a necessidade de todas as pessoas readaptarem-se e lidarem com perdas e transformações, tendo em vista se viver a maior emergência de saúde pública dos últimos tempos.



### REFERÊNCIAS

- BARBOSA, J.L. Por uma quarentena de direitos para as favelas e as periferias! **Espaço e Economia** [Online], 17 | 2020, posto online no dia 06 abril 2020. Disponível em: <http://journals.openedition.org/espacoeconomia/10501>. Acesso em: 22 mai. 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Painel Coronavírus**. Disponível em: <<https://covid.saude.gov.br/>>. Acesso em: 16 mai. 2020
- CLANDININ, D.J.; CONNELLY, F. M. **Pesquisa narrativa**: experiência e história em pesquisa qualitativa. Tradução: Grupo de Pesquisa Narrativa e Educação de professores ILEEI/UFU. Uberlândia: EDUFU, 2011.
- FORTES, A.; OLIVEIRA, L.D.; SOUSA, G.M. A COVID-19 na Baixada Fluminense: Colapso e apreensão a partir da periferia metropolitana do Rio de Janeiro. **Espaço e Economia** [Online], 18 | 2020, posto online no dia 21 abril 2020. Disponível em: <http://journals.openedition.org/espacoeconomia/13591>. Acesso em: 22 mai. 2020.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Sobre a doença Covid-19**. Disponível em: <<https://coronavirus.saude.gov.br/sobre-a-doenca>>. Acesso em: 22 mai. 2020.
- OMS – Organização Mundial da Saúde. **Coronavírus – Covid-19**. 2020. Disponível em: <<https://coronavirus.saude.gov.br/>>. Acesso em: 22 mai. 2020.
- ORNELL, F.; SCHUCH, J.B.; SORDI, A.O.; KESSLER, F.H.P. **Pandemia de medo e Covid-19: impacto na saúde mental e possíveis estratégias**. Ahead of print 2020 - revista debates in psychiatry. Disponível em: <[PandemiademedoeCOVID-19impactona20200506-102677-146aa84.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7277000/)>. Acesso em: 31 mai. 2020.
- SAHAGOFF, A.P. **Pesquisa narrativa**: uma metodologia para compreender a experiência humana. Anais XI SEPESQ – Sustentabilidade Ciência e Ética: responsabilidade ambiental, social, econômica e cultura. 2015. Disponível em: [https://www.uniritter.edu.br/files/sepesq/arquivos\\_trabalhos/3612/879/1013.pdf](https://www.uniritter.edu.br/files/sepesq/arquivos_trabalhos/3612/879/1013.pdf). Acesso em: 04 jun. 2020.
- SANTA CATARINA. Coronavírus - Boletim epidemiológico. 2020
- SCHMIDT, B.; CREPALDI, M.A.; BOLZE, S.D.A.; SILVA, L.N.; DEMENECH, L.M. **Impactos na saúde mental e intervenções psicológicas diante da pandemia do novo coronavírus (COVID-19)**. Disponível em: <<https://preprints.scielo.org/index.php/scielo/preprint/view/58>>. Acesso em: 31 mai. 2020.
- SILVA, J.B.; MUNIZ, A.M.V. Pandemia do Coronavírus no Brasil: Impactos no Território Cearense, **Espaço e Economia** [Online], 17 | 2020. Disponível em: <http://journals.openedition.org/espacoeconomia/10501>. Acesso em: 22 mai. 2020.



## CAPÍTULO 7

### ESTÉTICA E COSMÉTICA: SONO E NUTRIÇÃO DURANTE A PANDEMIA DO NOVO CORONAVIRUS – “SARS-COV-2”

**PALAVRAS-CHAVE:** imunonutrição. Sistema imunológico. Sono. Estética e cosmética.

#### INTRODUÇÃO

##### **Gabriele Basso<sup>1</sup>**

1 Farmacêutica Bioquímica, Professora e coordenadora do Curso de Tecnologia em Estética e Cosmética, Universidade do Alto Vale do Rio do Peixe – UNIARP, Rua Victor Baptista Adami, 800 Centro, Caçador-SC. E-mail: estetica@uniarp.edu.br

##### **Queila da Luz Samistraro<sup>2</sup>**

2 Odontóloga, CRO/SC6785, Mestre em Ciência e Biotecnologia. Rua XV de Novembro 489, sala 107 – Centro, Videira- SC. e-mail: samistraro@gmail.com

##### **Marceli Coser<sup>3</sup>**

3 Nutricionista, CRN 102911, Mestre em Ciência e Biotecnologia. Professora da Universidade do Oeste de Santa Catarina – UNOESC – Videira – SC. E-mail: marceli.coser@unesoc.edu.br

##### **Claudriana Locatelli<sup>4</sup>**

4 Farmacêutica Bioquímica, Doutora em Farmácia. Programa de Pós Graduação em Desenvolvimento e Sociedade da Universidade Alto Vale do Rio do Peixe – UNIARP. ORCID: 0000-0003-4708-6641. E-mail: claudriana@uniarp.edu.br

A sociedade não será mais a mesma depois do fim da crise do COVID-19. A pandemia, que afetou todos os continentes, já está resultando e ocasionará “ondas” de mudanças pelos próximos anos. Apesar de parecer que a incerteza é a única constante, existem, também, realidades estáveis baseadas em pesquisas de comportamento sobre as quais se pode focar (MARIAN, 2020).

Baseando-se em análises de mercado e do consumo em pandemias, recessões e desastres mundiais anteriores, é possível mapear a interseção das mudanças de mercado e de comportamento de consumo, colocando em contexto novos conjuntos de dados para se preverem tendências e mudanças (BELL e OWEN, 2020).

Analizando os dados de diversas fontes da recessão mundial de 2008 e de 2009, da recuperação da crise da SARS em 2003 e um resumo da situação do mercado atual, algumas agências de pesquisa de tendências estão realizando análises comparativas e pesquisas de mercado. Apesar de existirem diversas indústrias perdendo mercado, existem setores da economia que não estão sofrendo com a recessão e que apresentam bom lucro. A história, também, traz experiências parecidas como aconteceu durante a SARS, ou seja, houve uma aceleração do crescimento do e-commerce na China e do site Alibaba (BELL e OWEN, 2020).

As mudanças chegam na área de estética e cosmética mais rapidamente. Porém, na atenção à própria saúde, a tendência é que ocorram mudanças significativas. Nesse contexto, deve-se evidenciar o cuidado, especialmente, com o sono, que pode reparar as funções corporais, melhorando a imunidade e a qualidade de vida, e com a alimentação e a dieta, focando em alimentos que nutrem o corpo e melhoram a disposição e a imunidade. Assim, os chamados imunomoduladores são tendências pós-pandemia do COVID-19. Tendo em vista essas tendências, este capítulo tem como objetivo retratar as transformações que estão acontecendo na área da estética e cosmética, nutrição e saúde.



### IMPACTOS DO COVID-19 NA ESTÉTICA E COSMÉTICA

Devido às restrições causadas pelo surto do novo coronavírus, enxerga-se o mundo encolhendo para caber em uma tela: *home office*, *homeschooling*, academia em casa, plataformas de *e-commerce*, serviço de *delivery* dominando o mercado. Além disso, estocou-se álcool em gel, comida e se distanciou das pessoas. As roupas ficaram confortáveis e casuais, as marcas estão repaginando os ternos com silhuetas versáteis apropriadas para trabalhar em frente ao computador em casa, com os looks só para a parte de cima do corpo, pois é a que aparece em vídeo-chamadas (BELL e OWEN, 2020).

O mesmo aconteceu com as prioridades no mundo da beleza. A rotina diária de cuidados pessoais, neste período incerto, levou ao crescimento do mercado, não somente como uma medida preventiva, mas como forma de cuidado pessoal e de higiene. Com as mãos ganhando maior destaque conforme se usam mais as telas, os esmaltes tiveram uma vantagem no mercado de beleza. Segundo o relatório da BEAUTYSTREAMS, o mercado *Hand Care* cresceu muito devido às medidas preventivas de biossegurança que foram adotadas, tais como a lavagem mais constante das mãos, uso de álcool 70% e de outros sanitizantes (NOLTE, 2020).

Em resposta imediata às dicas de prevenção ao vírus, houve um consumo fora do padrão de álcool em gel ou os famosos desinfetantes instantâneos para as mãos devidamente aprovados pelas agências regulatórias de cosméticos como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no Brasil e o Food and Drug Administration (FDA) nos EUA. Como consequência, ocorreu um desabastecimento mundial de carbômeros para formação de géis e outros componentes gelificantes. Adveio, igualmente, a escassez no fornecimento de álcool. Nesse contexto, microcervejarias, destilarias e até gigantes como a AMBEV intervieram, modificando seu processo de destilação, produzindo álcool etílico para uso em aplicações de desinfetantes para as mãos. A destilação de bebidas como uísque e vodka, normalmente, produz 40% de álcool, mas empresas adaptaram seus processos com bastante facilidade para criar uma prova mais alta e diluí-la com água, glicerina e peróxido de hidrogênio para criar desinfetantes para as mãos (GRABENHOFER e STEINBERG, 2020).

Cabe lembrar que os desinfetantes instantâneos para as mãos, ou seja, aqueles géis registrados como cosméticos, devem usar álcool etílico desnatado - com o "Álcool" INCI na lista de ingredientes ativos, em porcentagem ou volume/volume, gelificantes com carbômero neutralizado, e podem conter fragrâncias e outros ingredientes. Esses produtos devem ser aprovados pela FDA ou pela ANVISA e outras agências regulatórias. No entanto, como os suprimentos acabaram devido ao COVID-19, como alternativa, as agências regulatórias tiveram que aprovar a venda de "desinfetantes para as mãos", que podem ser líquidos com 70% ou de mais concentração alcoólica, entre outras formas, como em mousse ou spray, nem sempre atraentes para aplicação, esteticamente agradáveis ou bons para a saúde da pele (GRABENHOFER e STEINBERG, 2020).



Além disso, esses desinfetantes para as mãos podem evaporar com mais facilidade e ter um toque extremamente seco para a pele. Nos géis aprovados pelas agências regulatórias como cosméticos, os formuladores podem adicionar umectantes para ajudar a neutralizar esse efeito entre outros componentes para hidratação do estrato córneo (primeira camada da pele) como a vitamina E, além de extratos naturais (KAWAGOE, 2010).

A ANVISA trouxe uma medida extraordinária e temporária motivada pela situação de emergência de saúde pública internacional provocada pelo novo coronavírus: a RDC 350 de 2020, que simplificou a autorização para fabricação a de produtos de higiene e de sanitizantes, permitindo a fabricação por manipulação e venda de produtos saneantes e cosméticos que, antes, não eram permitidas, tais como o álcool etílico 70% (p/p); álcool etílico glicerinado 80%; álcool isopropílico glicerinado 75%; digliconato de clorexidina 0,5% (ANVISA, 2020).

Para as empresas fabricantes de cosméticos e saneantes, a permissão de fabricar e de comercializar aplicou-se, exclusivamente, ao álcool 70%. A ANVISA esclareceu, também, que a nova RDC suspendeu os efeitos do art. 2º da RDC 46/2002, o que permitiu a exposição e a venda ao consumidor de álcool líquido 70% em embalagem de um litro, o que antes era proibido devido ao risco de queimaduras e de incêndios, havendo uma nota de advertência, no entanto, evidenciando que os produtos com níveis etílicos mais altos são muito inflamáveis. Nos rótulos da FDA, por exemplo, normalmente vê-se um aviso de “Cuidado: inflamável” (ANVISA, 2020).

Quando utilizados da forma correta, os sabonetes, os antissépticos e os sanitizantes são eficazes no combate a contaminações e reduzem a presença de microrganismos patológicos, como vírus e bactérias. Porém, a higienização constante das mãos com esses produtos pode desequilibrar o manto hidrolipídico, removendo a hidratação natural do estrato córneo, deixando a pele ressecada e suscetível a dermatites de contato, urticárias e hipersensibilidades (KAWAGOE, 2010).

A procura crescente por sanitizantes fez surgir no mercado produtos inovadores, como lenços umedecidos com álcool de 70 a 75% para a limpeza de superfícies (COLORKEY – China), sanitizantes com apelos veganos (VEGAMOUR – EUA) e até um álcool com prebióticos para cuidados com a pele (YMBU – BRASIL), demonstrando que esse amplo uso de desinfetantes, a conscientização crescente dos imperativos de higiene, os cuidados com a biossegurança pessoal e até o medo de microrganismos não é apenas uma consequência da pandemia, mas um hábito que veio para se estabelecer (PIGATO, PERON, PERON, 2020).

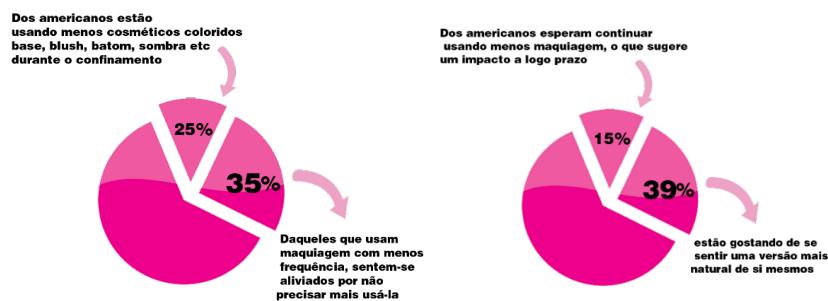
Segundo a plataforma *Cosmetic Innovation*, outras áreas da beleza e de oportunidades de categoria de cosméticos estão se destacando durante a pandemia. Linhas de cosméticos que focam no bem-estar na rotina em casa (*homecare*), formulações de produtos que promovem proteção e defesa à luz azul, devido ao aumento do tempo em frente à telas de laptops e celulares, produtos que evidenciem a beleza dos olhos e dos cabelos, em virtude da necessidade de usar máscaras de proteção, rituais de conforto e autocuidado,



maquiagens que não saiam em tecidos, entre outros produtos são as grandes apostas de pesquisadores de tendências para beleza e cuidados pessoais (PIGATO, PERON, PERON, 2020).

Uma pesquisa de mercado, realizada na agência de pesquisa Opinium nos Estados Unidos, revelou as mudanças que estão ocorrendo no consumo dos produtos de beleza no processo de confinamento. As figuras 1, 2 e 3 mostram as principais mudanças observadas em relação aos produtos de maquiagem, cuidados com a pele e cuidados capilares (PRATI, 2020).

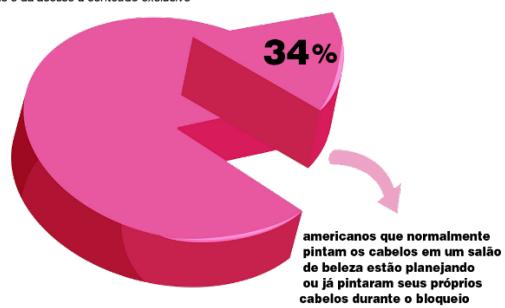
**Figura 1:** Mudanças nos hábitos de uso de maquiagem durante o confinamento nos Estados Unidos – EUA



**Fonte:** adaptado de Prati, 2020.

**Figura 2:** Mudanças nos hábitos de estética capilar durante o confinamento nos Estados Unidos – EUA

Quando perguntados sobre como as marcas e os salões de beleza poderiam se envolver com eles durante o distanciamento social, 28% acreditam em um serviço de associação. Tais esquemas podem incluir uma taxa mensal que pode ser aplicada na compra de itens e dá acesso a conteúdo exclusivo.



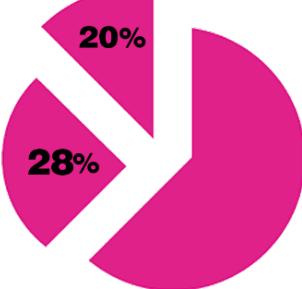
**Fonte:** adaptado de Prati, 2020.

**Figura 3:** Mudanças nos hábitos de cuidados com a pele durante o confinamento nos Estados Unidos – EUA



Seguiram rotinas mais longas e elaboradas de cuidados com a pele durante a quarentena

Estão usando mais máscaras de tratamento  
Skin Care / Hair Care



Fonte: adaptado de Prati, 2020.

Nesse momento, coloca-se mais as “mãos na massa”, e não somente nas telas: os projetos no estilo “faça você mesmo” vão continuar a trazer uma certa sanidade para o dia a dia. O mercado cosmético, igualmente, suprirá tal demanda com produtos de fácil aplicação, como kits de coloração capilar a fim de que o consumidor não precise ir a um salão de beleza para ter seu cabelo tingido (MARIAN, 2020).

Conforme se adapta à nova realidade, quer-se as casas e os produtos com características multifuncionais. Os consumidores estão usando seu tempo em casa para aprender novas habilidades, como assar, cozinhar, costurar e até formular cosméticos naturais. Essas habilidades, provavelmente, não desaparecerão quando o vírus desaparecer.

Com o aumento da demanda das compras online, as marcas de cosméticos compensarão o declínio na experiência de comprar em lojas físicas com imagens inspiradoras e vídeos *storytelling*, que evocam a sensorialidade da textura e do produto. A tecnologia já é e será grande aliada à construção de aplicativos que poderão oferecer novas experiências de consumo (MARIAN, 2020; BELL e OWEN, 2020).

Segundo a Worth Global Style Network (WGSN), 2020 o hiperlocalismo já era uma macrotendência que pequenos nichos de mercado e influenciadores digitais aderiam. Agora, com a redução das viagens, o hiperlocalismo é quase que forçado, fazendo consumidores preferirem centros de produção e de abastecimento locais que, por sua vez, terão um impacto positivo no meio ambiente. No ramo da beleza não será diferente, a opção por centros de estética e de serviços com profissionais locais será bem mais relevante (MARIAN, 2020; BELL e OWEN, 2020).

Outro fator a ser destacado são as embalagens cosméticas que, provavelmente, mudarão após a pandemia. Assim, como a atenção com a biossegurança e com a higiene pessoal é bem mais focada como fator essencial para o dia-a-dia, potes cosméticos, pincéis e outras embalagens estão sendo



questionadas por serem mais propícias à contaminação. Embalagens antibacterianas, assépticas, mono dose, samples, embalagens pump, bisnagas e sprays serão mais difundidos e reinventados para o *personal care* (BEAUTYSTREAM, 2020).

### IMPORTÂNCIA DO SONO PARA A MELHORA DO SISTEMA IMUNOLÓGICO E MENOR RISCO A INFECÇÕES

Sono e imunidade estão interligados. A ativação do sistema imunológico altera o sono, e o sono, por sua vez, afeta o sistema imunológico inato e adaptativo de defesa do corpo. A estimulação do sistema imunológico por desafios microbianos desencadeia uma resposta inflamatória que, dependendo de sua magnitude e de curso do tempo, pode induzir um aumento na duração e intensidade do sono, mas também uma interrupção do sono (IRWIN e OPP, 2017).

Uma pesquisa chinesa com mais de 7.200 voluntários, quando a crise sanitária ainda estava concentrada no país, no início de 2020, descobriu que uma a cada cinco pessoas estava com problemas de sono. Entre os profissionais da saúde, essa proporção subia para um a cada quatro (XIAO et al., 2020).

A curto prazo, esses distúrbios podem deixar as pessoas mais suscetíveis à contaminação da COVID-19, doença causada pelo vírus. Poucas horas dormindo e baixa continuidade do sono são fatores que diminuem o sistema imunológico. Um estudo de 2015 comprovou que indivíduos que dormem menos de seis horas são mais propensos a pegar um resfriado de qualquer origem viral do que quem dorme mais (PRATHER et al., 2015).

O aprimoramento do sono durante uma infecção é assumido como feedback ao sistema imunológico para promover a defesa do corpo. De fato, o sono afeta vários parâmetros imunológicos, está associado a um risco reduzido de infecção e pode melhorar o resultado da infecção e as respostas à vacinação. A indução de uma constelação hormonal que apoia as funções imunológicas é um mecanismo provável subjacente aos efeitos imunológicos do sono (BESEDOVSKY, LANGE, HAACK, 2019).

Na ausência de um desafio infeccioso, o sono parece promover a homeostase inflamatória por meio de efeitos dos vários mediadores inflamatórios, como as citocinas. Essa noção se comprova por descobertas de que a deficiência prolongada do sono (por exemplo, duração curta do sono, distúrbios do sono) pode levar à inflamação sistêmica crônica de baixo grau e está associada a várias doenças que possuem um componente inflamatório, como diabetes, aterosclerose e neuro-degeneração. O sono é fundamental para o sistema imune, pois o estresse gerado pela privação de sono pode comprometer a resposta imunológica do organismo. Existem trabalhos com vacinas que analisaram dois grupos. Um que estava dormindo normal e outro

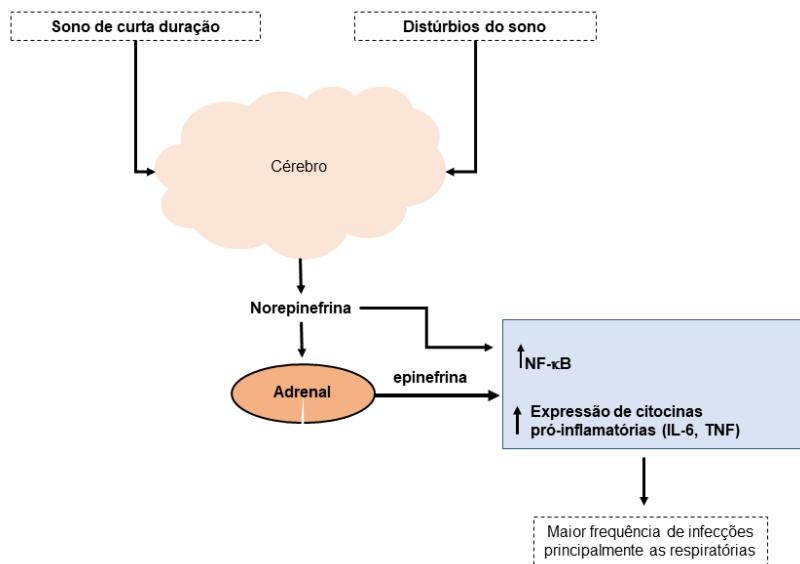


privado de sono. O grupo que dormiu menos teve uma resposta imunológica menor e menos benefícios da vacina (IRWIN e OPP, 2017).

Irwin e Opp (2017), em um trabalho de revisão, destacam que, após uma noite de perda de sono ou durante um período de distúrbios do sono, ocorre um aumento na liberação do neurotransmissor norepinefrina, que se liga aos receptores de órgãos linfoides secundários, resultando na estimulação da glândula adrenal, promovendo a liberação de epinefrina. A norepinefrina e epinefrina, por sua vez, estimulam os receptores adrenérgicos de leucócitos e ativam o fator nuclear NF- $\kappa$ B, promovendo o aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias como a interleucina-6 (IL-6) e o fator  $\alpha$  de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), aumentando o risco de doenças infecciosas. A figura 4 resume os efeitos promovidos pela alteração nos padrões de sono no sistema imunológico.

Pesquisas recentes mostram que durante a infecção pelo novo coronavírus ocorre uma tempestade de interleucinas pró-inflamatórias, principalmente a IL-6 (WANG et al., 2020). Portanto, uma noite de sono adequada pode estar associada à melhora na resposta terapêutica a COVID-19, bem como reduzir o risco de infecção pelo SARS-CoV-2.

**Figura 4:** Efeitos dos distúrbios do sono no processo celular associado ao sistema imunológico



**Fonte:** os autores.

Fatores relacionados ao isolamento social, como a falta de exposição à luz solar, diminuição das atividades físicas e o medo podem desencadear problemas como compulsão alimentar e aumento do consumo de álcool e tabagismo, alimentando mais ansiedade e depressão, assim prejudicando a rotina e a higiene do sono (XIAO et al., 2020).



A desorganização dos ritmos biológicos pode contribuir para noites acordadas e privação do sono. Além de afetar o desempenho intelectual, o raciocínio lógico, o humor, a memória e o controle do peso, a privação de sono pode aumentar a vulnerabilidade das pessoas a doenças infecciosas (PRATHER et al., 2015).

### NUTRIÇÃO E IMUNONUTRIÇÃO NO SISTEMA PULMONAR COMO ESTRATÉGIA DE COMBATE AO COVID-19

Durante a vida fetal, desde o nascimento até a maturidade e durante a vida adulta, o sistema pulmonar mescla-se com a nutrição. Um sistema pulmonar ideal possibilita ao corpo obter o oxigênio necessário para alcançar a demanda celular de bioenergia a partir de macronutrientes e possibilitar a remissão dos subprodutos do metabolismo. Uma nutrição ideal permite o crescimento adequado e o desenvolvimento da anatomia respiratória; de estruturas de suporte do esqueleto e da musculatura; e dos sistemas nervoso, circulatório e imunológico. Em geral, o bem-estar nutricional de um indivíduo, bem como o metabolismo apropriado de nutrientes, é essencial à formação, ao desenvolvimento, ao crescimento, à maturação e à proteção de pulmões saudáveis e de processos associados ao longo da vida (MAHAN e RAYMOND, 2018).

Atualmente, o mundo vive uma pandemia devido ao novo coronavírus (COVID-19), que atinge, substancialmente, o sistema pulmonar, causando, na maioria das vezes, sintomas leves de gripe, mas podendo causar graves complicações, frequentemente letais, como pneumonia progressiva, síndrome do desconforto respiratório agudo e falência de órgãos causada por hiperinflamação e síndrome da tempestade de citocinas pró-inflamatórias (NEURATH, 2020). A gravidade da doença é modulada por cofatores como idade, comorbidades e respostas imunes celulares (WU et al., 2020).

A gravidade da doença nos pacientes não se deve apenas à infecção viral, mas também pela resposta do hospedeiro (CHEN et al., 2020). A terapia de regulação para respostas imunes disfuncionais é tão importante quanto inibir a infecção viral já que a disfunção imune resulta em gravidade da doença em pacientes com COVID-19 (TAY, 2020).

A interação entre o desenvolvimento e a função da imunidade e a microbiota dos mamíferos é co-dependente, seja no sistema imunológico inato ou adaptativo do seu hospedeiro. Acredita-se que os desequilíbrios nessa interação microbiota-hospedeiro, em contextos ambientais definidos, contribuam para a patogênese de uma infinidade de distúrbios imunomediados, a partir disso, o intestino, por meio de mecanismos moleculares, orquestra interações em órgãos extra intestinais (ZHENG, LIWINSKI, LINAV, 2020).

A resposta imunológica inata mediada por receptores *Toll-like* (TLRs) reconhece estruturas microbianas conservadas chamadas padrões moleculares



associados a patógenos e parece potencializar respostas precoces às infecções (KIM et al., 2007). O desenvolvimento do sistema imunológico é dependente da microbiota gastrointestinal (VANDERPLAS, HUYS, DAUBE, 2015). Uma dieta rica em gorduras saturadas e trans, açúcares simples e pobre em fibras associa-se a um meio pró-inflamatório, e rompimento da barreira intestinal, e, por consequência, afeta a saúde (LE BARZ et al., 2015).

No estudo de coorte com humanos e furões de Kaul et al. (2020), demonstrou-se que um microbioma dinâmico e resiliente, durante a infecção pelo vírus influenza A em múltiplos hospedeiros, forneceu uma justificativa convincente à manutenção da homeostase do microbioma como um potencial alvo terapêutico para prevenir co-infecções bacterianas associadas ao vírus da gripe. Demonstrou-se que a infecção perturbou a estrutura da microbiota do trato respiratório superior, seja em humanos ou em animais, independentemente de fatores clínicos. Embora havendo mecanismos ainda não totalmente compreendidos, os autores sugeriram que tratamentos com probióticos poderiam ser explorados para manter a homeostase, uma vez que, anteriormente, apontaram-se benefícios para essas desordens.

Sabe-se que a má nutrição afeta negativamente a estrutura, a elasticidade e a função dos pulmões; a massa, a força e a resistências dos músculos respiratórios; os mecanismos de defesa imunológicos dos pulmões; e o controle da respiração. De modo geral, as doenças respiratórias impõem consideráveis demandas sobre os músculos respiratórios, aumentando substancialmente as necessidades energéticas. O custo energético da respiração em indivíduos saudáveis representa 2% da Taxa Metabólica Basal (TMB), e, na presença de doenças respiratórias, 20% (MAHAN e RAYMOND, 2018).

No que se refere à dietoterapia do sistema pulmonar, o déficit de proteínas e de ferro resultam em baixos níveis de hemoglobina, gerando menor capacidade de carregar oxigênio pelo sangue. Níveis baixos de cálcio (Ca), Magnésio (Mg), Fósforo (P), e Potássio (K), comprometem a função dos músculos respiratórios ao nível celular. O colágeno e a vitamina C formam o tecido conjuntivo de sustentação dos pulmões. Hipoproteinemia contribui para o desenvolvimento de edema pulmonar através da redução da pressão coloidosmótica, permitindo que o líquido se desloque em direção ao espaço intersticial. O muco normal das vias respiratórias é uma substância que consiste em água, glicoproteínas e eletrólitos e exige, portanto, alimentação adequada (MAHAN, SCOTT-STUMP, RAYMOND, 2012).

A *International Society of Immunonutrition* (ISIN) (2020), declarou sua posição quanto à importância da imunonutrição durante a pandemia da COVID-19, reiterando o reforço do sistema imunológico e dos cuidados específicos, especialmente com os idosos, destacando a importância de uma alimentação rica em antioxidantes e micronutrientes como fundamental para reforçar o sistema imune. Para adultos saudáveis, a indicação é de uma dieta balanceada, rica em frutas e vegetais coloridos. Não somente durante a pandemia, mas depois também, como forma de se manter sempre saudável e com a imunidade alta.



Para os idosos há, ainda, a recomendação de suplementação de micronutrientes que potencializam a ação dos linfócitos B e T, células relacionadas aos sistemas de defesa do organismo, como a Vitamina E na dose de 134 mg a 400 mg/dia; Vitamina C de 200 mg a 1 g/dia; Vitamina D de 10 a 100 mcg/dia ou 400 a 4000 UI/dia; e Zinco de 30 a 35 mg/dia, sendo importante ressaltar que a recomendação sobre as quantidades e os micronutrientes que devem ser suplementados deve ser individualizada e feita por um nutricionista. Ainda, alerta-se que as recomendações não têm ação comprovada no combate, na prevenção ou na cura do COVID-19, mas que são importantes no reforço do sistema imunológico (ISIN, 2020).

Um estudo de metanálise, levando em consideração o momento de pandemia do COVID-19 e a ausência de tratamento específico para esse vírus, apontou para a urgência de se encontrarem métodos alternativos para controlar a propagação da doença. O estudo indica que as intervenções nutricionais e substâncias que potencializam a imunidade do hospedeiro contra infecções virais por RNA, também, devem ser usadas para combater a infecção por Covid-19. Dentre as intervenções nutricionais de importância, as vitaminas A, C, D, E, vitaminas do complexo B, ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 (PUFA), selênio, zinco, e ferro, foram citadas (ZHANG e LIU, 2020).

A quercetina é um flavonoide encontrado em frutas e vegetais, que possui propriedades biológicas únicas que podem melhorar o desempenho mental e físico e reduzir o risco de infecção (DAVIS, MURPHY, CARMICHAEL, 2009). No estudo recente de Sargiacomo, Sotgia e Lisanti (2020) sobre potenciais medicamentos e substâncias antienvelhecimento no tratamento ou na prevenção da infecção do Covid-19, destacou-se o papel da quercetina (agente senolítica). Quercetina é encontrada em uma variedade de alimentos, incluindo maçãs, frutas, brassicas, alcaparras, uvas, cebolas (especialmente as vermelhas), chás, tomates, nozes, mel e em algumas plantas medicinais como *Ginkgo biloba*, *Hipericum perforatum* e *Sambucus cabadensis* (HÄKKINEN et al., 1999; LI et al., 2016).

Alguns fitoterápicos da medicina tradicional chinesa, também, têm sido apontados como possíveis coadjuvantes no tratamento da Covid-19. Um deles é a Glicirrizina, um componente ativo das raízes de alcaçuz, que, isolada, poderia inibir a replicação do vírus associado à SARS in vitro (CENATL et al., 2003). O flavonóide Baicalin, isolado da *Radix Scutellaria*, outra erva chinesa, também, demonstrou capacidade de inibir SARS-CoV (Síndrome Respiratória Aguda Grave do Coronavírus) in vitro (CHEN et al., 2004).

Como bem coloca o *Institute for Functional Medicine* (2020), no momento não existem vacinas específicas ou tratamentos uniformemente bem-sucedidos para o COVID-19 e, neste contexto, publicou um artigo embasado em intervenções nutracêuticas e botânicas com abordagens promissoras de prevenção e intervenções terapêuticas. Dentre as intervenções e as doses recomendadas diárias estão, a Quercetina (na forma de pó 1 g; extrato padronizado em *phytosome* 500 mg); Curcumina (500 a 1.000 mg na forma concentrada); Epigalocatequina Galato – EGCG – chá verde (4 xícaras ao dia ou 250 mg do pó); N-Acetyl-Cisteína – NAC (600 a 900 mg); Resveratrol (100 a 150



mg do pó); Vitamina D (5.000 UI se deficiência sérica); Vitamina A (10.000 a 25.000 UI); Vitamina C (1 a 3 g); Zinco na forma de acetato, citrato, picolinato ou glicinato via oral (30 a 60 mg); Betaglucana (250 a 500 mg) e Melatonina (5 a 20 mg). Dentre os fitoterápicos, *Astragalus membranaceus* (1 a 20 g); *Scutellaria baicalensis* - calota craniana chinesa (750 a 1.500 mg padronizados para flavonóides, baicalina ou baicaleína); *Glycyrrhiza glabra* – Alcaçuz (Raiz de alcaçuz padronizada para glicirrizina de 200 a 400 mg em doses divididas no dia por menos de 4 semanas); *Andrographis paniculata* – Andrographis (Extrato padronizado geralmente 30% de andrografólicos, de 100 a 600 mg, comumente entregue em combinação com outras preparações à base de plantas); *Astragalus membranaceus* - Astrágalo (1 a 20 g, dependendo da porcentagem de astragalósidos e outros); Berberina (500 mg, 2 a 3 vezes ao dia); e Luteolina (100 a 200 mg, 2 a 3 vezes ao dia). Cabe ao profissional da saúde avaliar a intervenção, o tempo, a dosagem, as interações, e as contraindicações ao prescrever tais sugestões de imunoajuvantes.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os indicadores históricos, junto às projeções do mercado, geram uma estrutura que permite prever as categorias que se saem melhor na recessão e ganham mais além de mostrar as oportunidades inexploradas. A categoria de cosméticos, de higiene e de cuidados pessoais é de grande potencial a ser reinventada durante e após a pandemia do COVID-19.

Essa crise tem destacado a importância dos bons hábitos de higiene, ocasionando um aumento súbito na demanda de sabonetes, de desinfetantes e de higienizadores de mãos, o que tem beneficiado muito os fabricantes. Porém, essa necessidade vai além, ou seja, os consumidores vêm exigindo produtos mais funcionais e com *claims* para cuidado da pele.

As atuais medidas de distanciamento físico em vigor, o uso de máscaras e o uso constante de sanitizantes e de desinfetantes terão um forte efeito de longo prazo, transformando as mentalidades e os hábitos das pessoas em relação ao entretenimento, à telecomunicação, à moda, à beleza e à alimentação. Essas mudanças, igualmente, revelam novas áreas do conhecimento não baseadas somente nas categorias de consumo, mas nos perfis comportamentais da população.

Mudanças importantes virão pós-pandemia do COVID-19. Além da área estética e cosmética, a tendência é a melhora na qualidade de vida das pessoas com o intuito de aprimorar seus mecanismos de defesas imunológicas. Diante disso, melhorias no padrão do sono e nos hábitos alimentares se destacam com indivíduos, buscando dormir adequadamente, ao menos de 6 a 8 horas diárias, para não comprometer o sistema imunológico, sendo isso associado à melhora no estilo de vida ao se buscar uma nutrição mais saudável com alimentos ricos em fibras e micronutrientes que favoreçam as defesas do organismo.



### REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da diretoria colegiada RDC 350/2020. Disponível em:<[http://portal.anvisa.gov.br/noticias//asset\\_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/anvisa-quer-aumentar-oferta-de-produtos-para-higienizacao/219201](http://portal.anvisa.gov.br/noticias//asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/anvisa-quer-aumentar-oferta-de-produtos-para-higienizacao/219201)> Acessado em: 25 de maio de 2020.

BEAUTYSTREAMS, report: The Covid-19 Crisis What comes next? Beauty Industry Challenges and Applications, 2020.

BELL, A. e OWEN, S. WGSN: Post-Coronavirus: Future-Proofing Your Brand 04.29.2020. Disponível em:<[https://www.wgsn.com/content/board\\_viewer/#/87094/pt/page/1](https://www.wgsn.com/content/board_viewer/#/87094/pt/page/1)> aceso em 26 de maio de 2020.

BESEDOVSKY Luciana, LANGE Tanja , HAACK Monika. The Sleep-Immune Crosstalk in Health and Disease. **Physiological Reviews**, v. 99, n. 33, p. 1325-1380, 2019. Disponível em: <http://doi.org/10.1152/physrev.00010.2018>. Acesso em: 08.05.2020.

CHEN, F. et al. In vitro susceptibility of 10 clinical isolates of SARS coronavirus to selected antiviral compounds. **Journal of Clinical Virology**, v. 31, n. 1, p. 69–75, set. 2004.

CHEN, N. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 507–513, fev. 2020.

CINATL, J. et al. Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus. **The Lancet**, v. 361, n. 9374, p. 2045–2046, jun. 2003.

Cosmetic Innovation, Cinco tendências de consumo pós-Covid-19 <https://cosmeticinnovation.com.br/cinco-tendencias-de-consumo-pos-covid-19/> Acesso em: 26 de maio de 2020.

DAVIS, J. M.; MURPHY, E. A.; CARMICHAEL, M. D. Effects of the dietary flavonoid quercetin upon performance and health. **Current Sports Medicine Reports**, v. 8, n. 4, p. 206–213, jul. 2009.

DONG KIM, et al. Adaptive immune cells temper initial innate responses. **Nature Medicine**, v. 13, n. 10, p. 1248–1252, out. 2007.

GRABENHOFER R, STAINBERG, D. How NOT to Formulate Hand Sanitizers, **Cosmetics and Toiletries Magazine**, 23 de abril de 2020. Disponível em: <https://www.cosmeticsandtoiletries.com/formulating/function/antimicrobial/How-NOT-to-Formulate-Hand-Sanitizers>. Acesso em 24 de maio de 2020.

HÄKKINEN, S. H. et al. Content of the flavonols quercetin, myricetin, and kaempferol in 25 edible berries. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 47, n. 6, p. 2274–2279, jun. 1999.



INSTITUTE FOR FUNCTIONAL MEDICINE. The Functional Medicine Approach to COVID-19: Additional Research on Nutraceuticals and Botanicals. [S.I.], 2020. Disponível em: <<https://www.ifm.org/news-insights/functional-medicine-approach-covid-19-additional-research-nutraceuticals-botanicals/>>. 2020. Acesso em: 30 maio. 2020.

IRWIN Michael R e OPP Mark R. Sleep Health: Reciprocal Regulation of Sleep and Innate Immunity. **Neuropsychopharmacology** v. 42, p. 129–155, 2017.

ISIN - International Society of Immunonutrition. Position Statement on Nutrition, Immunity and COVID-19. Disponível em: <<https://immunonutrition-isin.org/index.php?seccion=newsArticles>>. Acesso em: 25 maio. 2020.

KAUL, D. et al. Microbiome disturbance and resilience dynamics of the upper respiratory tract during influenza A virus infection. **Nature Communication**, v. 11, n. 2537, p. 1 – 12, maio. 2020.

KAWAGOE, J. Y. Efeitos adversos provocados pelos produtos utilizados para higienização das mãos, AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA pg. 69 a 71, 2010.

LE BARZ, M. L. et al. Probiotics as complementary treatment for metabolic disorders. **Diabetes & Metabolism Journal**, v. 4, n. 39, p. 291-303, ago. 2015.

LI, Y. et al. Quercetin, inflammation and immunity. **Nutrients**, v. 8, n. 167, p. 1–14, mar. 2016.

MAHAN, L. K.; SCOTT-STUMP, S.; RAYMOND, J. L. Krause: alimentos, nutrição e dietoterapia. 13. ed. São Paulo: Elsevier, 2012.

MAHAN, L. K.; RAYMOND, J. L. Krause: alimentos, nutrição e dietoterapia. 14. ed. São Paulo: Elsevier, 2018.

MARIAN, P. WGSN - Do bem-estar ao bem-viver: as novas narrativas de cuidado 04.29.20 Disponível em:<[https://www.wgsn.com/content/board\\_viewer/#/87164/pt/page/1](https://www.wgsn.com/content/board_viewer/#/87164/pt/page/1)> aceso em 26 de maio de 2020.

NEURATH, M. F. Covid-19 and immunomodulation in IBD. **Gut**, [S.v; S.n.], p. 1–8 , abr. 2020.

NOLTE, M. report: The Covid-19 Crisis What comes next? Beauty Industry Challenges and Aplications, 2020. Disponível em <<http://www.beautystreamsupdates.com/>> aceso em 27 de maio de 2020.

PIGATO, F.; PERON, L.; PERON, G. WEBNAR FCE Cosmetique, BEAUTYSTREAMS, Cosmetic Innovation: Como a indústria cosmética se reinventou em 30 dias, 2020. Disponível em: <[https://www.youtube.com/watch?v=o9XK\\_62Pdec&t=1702s](https://www.youtube.com/watch?v=o9XK_62Pdec&t=1702s)> Acesso em 21 de maio de 2020.

PRATHER Aric A, JANICKI-DEVERTS Denise, HALL Martica H, COHEN Sheldon. Behaviorally Assessed Sleep and Susceptibility to the Common Cold.



SLEEP, v. 38, n. 9, 1353-1359, 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5665/sleep.4968>. Acesso em: 01.05.2020.

SARGIACOMO, C.; SOTGIA, F.; LISANTI, M. P. COVID-19 and chronological aging: senolytics and other anti-aging drugs for the treatment or prevention of corona virus infection? *Aging*, v. 12, n. 8, p. 1-6, mar. 2020.

TAY, M. Z. et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology*, [S.v; S.n.], p. 1-12, abr. 2020.

VANDENPLAS, Y.; HUYS, G.; DAUBE, G. Probiotics: an update. *Jornal de Pediatria*, v. 91, n. 1, p. 6-21, jan./fev. 2015.

WANG D et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, v. 323, n. 11, p. 1061-1069, 2020.

WU, C. et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*, [S.v; S.n.], p. 1-10, mar. 2020.

XIAO Han, ZHANG Yan, KONG Desheng, LI Shiyue, YANG Ningxi. The Effects of Social Support on Sleep Quality of Medical Staff Treating Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in January and February 2020 in China. *Medical Science Monitor*, v. 26, e923549, 2020. Disponível em: <http://doi.org/10.12659/MSM.923549>. Acesso em: 05.05.2020.

ZHANG, L.; LIU, Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *Journal of Medical Virology*, v. 92, n. 5, p. 479–490, maio. 2020.

ZHENG, D.; LIWINSKI, T.; ELINAV, E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Research*, [S .v.; S. n.], p. 1 – 15, maio. 2020.



## CAPÍTULO 8

### O PROTAGONISMO DO ENFERMEIRO NO PROCESSO DE TRABALHO EM TEMPOS DE COVID19

**PALAVRAS-CHAVE:** Enfermagem. Protagonismo. Cuidar

#### INTRODUÇÃO

O ano de 2020 trouxe mais reflexões e desafios aos profissionais de enfermagem que atuam no combate ao novo Coronavírus. Nos últimos meses, entendeu-se a importância e a necessidade de lavar as mãos para ficar prevenido contra o novo vírus. Mas, há 200 anos, a enfermeira Florence Nightingale percebeu como essa atitude tão básica, a lavagem das mãos, era capaz de prevenir inúmeras doenças.

A Enfermagem profissional, no Brasil, protagonizou a entrada da mulher no mundo dos estudos superiores nos anos 1920, quando eram raras as mulheres que frequentavam cursos ou trabalhavam fora de casa e, menos ainda, entravam na força de trabalho, estando longe do sentido de sua autonomia, mesmo nas primeiras décadas do século XX. E, desde então, essa profissão vem se consolidando, rompendo estigmas, revertendo o processo e buscando o acréscimo à identidade, à imagem e à valorização profissional.

Atuando com autonomia e em consonância com os preceitos éticos e legais, técnico-científico e teórico-filosófico, o enfermeiro exerce suas atividades com competência para promoção do ser humano na sua integralidade, sendo isso o perfil do profissional do cuidado (COFEN, 2017).

A precursora dessa profissão demonstrou a necessidade de se obter um conhecimento científico para cuidar:

“Para realizá-la como arte, requer uma devoção tão exclusiva, um preparo tão rigoroso, quanto a obra de qualquer pintor ou escultor, pois o que é tratar da tela morta ou do frio mármore comparado ao tratar do corpo vivo, o templo do espírito de Deus? É uma das artes; poder-se-ia dizer, a mais bela das artes! Florence Nightingale (COFEN, 2016).

Profissionais de diversas áreas da saúde têm atuado de forma conjunta para prevenir, combater a propagação e tratar os infectados pelo novo coronavírus no Brasil. Na linha de frente dessas ações, estão os profissionais da área de enfermagem.

Os referidos profissionais são responsáveis pelas resoluções dos problemas da equipe e/ou comunidade na tentativa de garantir o bom funcionamento do serviço. As práticas perpassam pelas estratégias de organização, de articulação no processo de trabalho e com a equipe, de diálogo



e de negociação. No entanto, importante ressaltar ser necessária a capacidade de gerenciar uma equipe de saúde e atender às expectativas dos usuários, com capacitação contínua, para manter o equilíbrio e o discernimento (a fim de minimizar os conflitos existentes). Ou seja, na enfermagem é imprescindível ter habilidade para superar as limitações que o serviço apresenta bem como atuar dentro dos fundamentos do SUS (SILVA; ASSIS; SANTOS, 2017).

### PROTAGONISMO DA ENFERMAGEM

A base da Enfermagem é o cuidado, que engloba tanto o fazer quanto o ensinar a fazer. O ensino do autocuidado constitui-se de uma das teorias de enfermagem, enfatizando que a forma de preencher as necessidades de autocuidado é um comportamento aprendido e não instintivo (GEORGE, 2000).

O “cuidar” é o sentido do exercício da Enfermagem, sendo que “nenhuma profissão é mais cuidadora que a enfermagem” (SAUPE, 1999, p. 431).

O modelo biomédico de atenção à saúde prevalece na dinâmica dos serviços de saúde, no qual, muitas vezes, o foco da promoção da saúde é suprimido pelo curativismo que torna as ações de enfermagem apenas uma complementação da hegemonia médica (DAL PAI et al. 2006). É necessário superar esse paradigma, pois existe “uma riqueza de possibilidades no trabalho da enfermagem, visualizando-a pela composição que seus processos que delineiam na sua concretização” (KIRCHHOF, 2003, p. 673).

A enfermagem atual destaca-se em diversos segmentos como ensino, pesquisa, assistência, consultoria, entre outros. Mas, independentemente da área em que atue sua ação de educação e de cuidado deve ser indissociável “uma vez que, a(o) enfermeira(o) ao cuidar está educando e também está sendo educada(o)” (FERRAZ, et al., 2005, p. 607).

A enfermagem, como profissão no âmbito social, é definida segundo Puntel, Melo e Semiramis (2000, p. 2) como a profissão que: “presta assistência ao indivíduo sadio ou doente, família ou comunidade, no desempenho de atividades para promover, manter ou recuperar a saúde”.

O profissional enfermeiro tem a responsabilidade de gerenciar equipes, além de mantê-la motivada e atualizada na área de enfermagem, a qual pode ser definida como:

Uma ação ou atividade realizada predominantemente por mulheres, que precisam dela para reproduzir a sua própria existência e utilizam um saber advindo de outras ciências e de uma síntese produzida por ela própria para apreender o objeto da saúde naquilo que diz respeito ao seu campo específico (cuidado de enfermagem?), visualizando o produto final, que é atender às necessidades sociais, ou seja, a promoção da saúde, prevenção de doenças e a recuperação do indivíduo, ou o controle da saúde da população (ALMEIDA; ROCHA, 2009. p. 19).



Nesse sentido, “enfermeiro (a)” é utilizado como substantivo e é derivado do latim *nutrix*, que significa a “mãe enfermeira”. Diante de tal significado, é razoável que as pessoas tenham associado à enfermagem as mulheres (ELLIS; HARTLEY, 2004).

Com o avanço da tecnologia nos campos do cuidado à saúde, e os papéis ocupados pelo enfermeiro (a) na prática, torna-se necessário que a enfermagem busque, em seu trabalho, a identidade histórica, o que despertará a reflexão sobre o cuidado como objeto de sua profissão, como finalidade, elaborando práticas assistenciais a partir de teorias e até mesmo construindo perspectivas com estudos teóricos práticos. (BRESCIANI; PAIM, 2014).

A profissão de enfermagem há muito tempo é considerada como uma das protagonistas no campo da saúde, a qual, desde a sua criação e de sua organização já contava com uma profissional chamada Florence Nithingale, que a concebeu no mundo. Grande foi esse legado, sendo reconhecido pelo modo como exerceu o cuidado às pessoas na prática de seu trabalho. BLANK; SANCHES; LEOPARDI, 2013).

Percebe-se que a profissão de enfermagem está diretamente ligada ao passado, mas a única realidade que pode ser sua essência é a de que o profissional nunca abandonará seu paciente (MURTA, 2009).

Partindo do conhecimento da história, a profissão de enfermagem construiu-se na guerra da Criméia, quando Florence cuidou dos feridos, conseguindo reduzir a mortalidade, fato esse o qual comprovou ao expor, em um relatório, que a lavagem das mãos minimizava as infecções no atendimento. Já, no Brasil, a enfermagem aparece através de um plano de trabalho e da criação de uma Escola de Enfermagem, a qual foi denominada, em 1937, de Escola de Enfermagem Ana Nery da Universidade do Brasil (BRESCIANI; PAIM, 2014).

Nasceu, então, a enfermagem através do cuidado ao ser humano. As mulheres, inicialmente, posicionaram-se como protagonistas no mundo do trabalho, destacando-se através de cuidados já prestados as suas famílias e, em seguida, foram inserindo-se na profissão de enfermagem e se posicionando na prática da assistência e no cuidado. O personagem principal protagoniza a luta para que o cuidado efetive com ações desempenhadas, tendo sempre como objetivo principal melhorar a saúde das pessoas.

Quando se fala em protagonismo, o profissional enfermeiro apresenta, na sua identidade profissional de cuidador, o personagem principal que pode expressar muito significado aos olhos dos pacientes, pois esses entendem que, quando a enfermagem age com motivação, torna-se um agente principal da construção do processo de cuidar (SOUZA, 2013).

Sabe-se que essa profissão carrega histórias de dedicação, de motivação, de superação e de determinação, além de ser, um trabalho de sucesso e de equipe profissional, que assume responsabilidades e conhecimentos técnicos científicos, os quais determinam o processo de trabalho da enfermagem.



Tal processo de trabalho requer dos enfermeiros muitas habilidades para a realização da identificação de talentos profissionais em sua equipe, tornando o conceito de protagonismo mais próximo da participação de toda a equipe no sucesso da profissão.

A participação de toda a equipe nos processos de trabalho passa a ser vista como uma condição para aumentar o empoderamento do enfermeiro e seu de grupo no enfrentamento a uma assistência pautada sempre no cuidado ao ser humano como uma identidade profissional única e de conhecimentos produzidos pela prática do cotidiano.

Esse protagonismo na enfermagem está correlacionado ao trabalho e com a participação qualificada desse profissional no que diz respeito à saúde e à produção científica para o avanço da profissão como valor fundamental do cuidado com compromisso e responsabilidade.

O (A) enfermeiro (a) precisa ser valorizado exatamente por ser uma das profissões que se ocupa, integralmente, do cuidado com propriedade, a qual usa de artifícios como a solidariedade, que o empodera para a prestação de um cuidado terapêutico. Esse cuidado, segundo Blank; Sanches; Leopardi (2013), dá autonomia real, a qual pode se expressar nas relações entre o profissional de Enfermagem e o sujeito em cuidado, no compartilhamento de decisões tomadas em benefício terapêutico da própria assistência.

Considerando a importância da assistência de enfermagem e do profissional no processo de trabalho em tempos especiais, é preciso o entendimento em relação ao enfermeiro e às suas funções no trabalho ao qual estará exposto.

A Enfermagem, enquanto ciência tornada profissão, tem, nas últimas décadas, ultrapassado muitos e diversos desafios, tais como a melhoria da prestação de cuidados à população, na promoção da Saúde e na prevenção das doenças.

O cuidado de Enfermagem pode, então, ser parte do empoderamento desses profissionais para a continuidade do trabalho profissional de Enfermagem, que, inserido na saúde, pode ser um exercício continuado de busca de atuação e de protagonismo.

Toda essa trajetória da profissão de enfermagem garantiu a base para a organização do cuidado que tem sido realizada de forma a se alcançar uma certa independência a qual que pode assegurar, aos profissionais, o empoderamento.

Esse empoderamento serve aos profissionais como sendo um pilar para o enfrentamento, com coragem, de novas situações. Essas, expressas agora, pelos novos tempos, nos quais o mundo enfrenta uma pandemia com o novo coronavírus – COVID19, sendo que o Brasil abre a linha de frente do cuidado através desses tão importantes trabalhadores.

Todos os saberes são necessários em tempos de crises, mas, para atuar diretamente na assistência e no cuidado direto aos pacientes com



COVID19, tanto em hospitais e em ambulatórios, como na atenção primária à saúde, recomenda-se que os enfermeiros e as suas equipes de trabalho prestem essa tarefa com conhecimento científico e de alto valor social para toda a população. Fato esse que deve ser considerado de grande importância e essencial no sistema de saúde existente aqui: o SUS e as instituições de saúde privadas, pois esses profissionais possuem um certo domínio do saber nessa área e para a tomada de decisão e de solução de problemas, o que se apresenta como privilégio para exercer o cuidado.

A partir disso, os profissionais precisam se reinventar todos os dias para que consigam enfrentar a pandemia na linha de frente. Na assistência direta aos pacientes, o profissional enfermeiro faz a triagem, realiza diagnósticos e intervenções de enfermagem, coordena toda a equipe de técnicos e de auxiliares de enfermagem que realiza a aplicação de medicamentos e outros procedimentos a ele conferido pelo coordenador da equipe.

O enfermeiro precisa desenvolver habilidades e competências para gerenciar setores de alta complexidade, em que as responsabilidades precisam ser compartilhadas, mas dependem de um comando único para que possam ter autonomia no processo de trabalho, além de estar sempre atualizado e com conhecimentos para atuar na prática assistencial. (VIEIRA et al, 2009).

Nesse momento de pandemia pelo Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV2), mais conhecida como COVID19, que acomete diversos países com grandes números de pessoas infectadas e doentes, aumentará a demanda por internamento e cuidados intensivos em emergências e em hospitais. Para o enfrentamento a essa situação, estão na linha de frente os profissionais enfermeiros para a prestação da assistência a todos os pacientes suspeitos e/ou confirmados pela infecção COVID19, precisando estar preparados para lidar com todas as particularidades dessa infecção (WHO, 2020).

Contudo, sabe-se que, apesar de todas as dificuldades e as incertezas que os (as) enfermeiros (as) estão encontrando, no dia a dia de trabalho diante dessa nova realidade, deverão prepara-se para prover o cuidado e a assistência na sua totalidade. No Brasil, nos dias atuais, os (as) enfermeiros (as), enquanto protagonistas do cuidado, somam, aproximadamente, 2,2 milhões, atuando nas mais diversas regiões e áreas (COFEN, 2020).

Aqui, o protagonismo representa a importância da profissão na linha de frente no processo do cuidado, que é uma das essências da enfermagem, o qual envolve muitas atividades e emoções, pois, quando se fala em pandemia, tudo aumenta, como o desgaste físico, os conflitos, as responsabilidades e, principalmente, a sobrecarga de trabalho, além de o profissional estar presente em situações estressantes e de morte na sua rotina de trabalho, sem deixar de falar do medo e do risco que esse cuidado pode causar pelo alto poder de transmissibilidade viral (JACKSON et al., 2020).

Esse novo cenário traz desafios para o enfermeiro, exigindo domínio do contexto organizacional, competência técnica e habilidades interpessoais e conhecimentos gerais, pois ele é o agente principal, em tempos de pandemia,



pois é o profissional que direciona e organiza o trabalho da equipe através das suas habilidades de liderança, conseguindo, assim, aperfeiçoar a qualidade da assistência prestada ao paciente, melhorando, consideravelmente, o ambiente de trabalho, o qual se encontra extremamente estressante.

O profissional deve conhecer os problemas do paciente, assim como a sua importância, pois este espera, principalmente, neste período que se está enfrentando, ser atendido em suas necessidades, o que, segundo relata Murta (2006), muitas vezes, pode não acontecer, pois os profissionais, igualmente, passam por estresses e problemas particulares e/ou necessidades com a própria saúde.

O enfermeiro necessita compreender o processo de liderar e de desenvolver as habilidades necessárias à tomada de decisão, aprimorando competências para aplicá-las na sua prática profissional. Precisa-se realizar mudanças com o propósito de fornecer estratégias que possibilitem a melhoria do setor, da equipe de enfermagem e, principalmente, da assistência prestada ao paciente (VITELA, 2010).

A recomendação é que todo o contato e a realização dos procedimentos executados nos pacientes, nesta pandemia pelo COVID19, devem ser seguidos de recomendação científica sobre a paramentação específica nos atendimentos de pacientes suspeitos ou confirmados de COVID-19, os quais demandam uso de EPIs específicos e de atenção especial à higienização adequada das mãos como medida fundamental. O uso responsável, solidário e correto dos EPIs deve ser adotado por todos e ser fornecido pelos contratantes e ou pela instituição onde o profissional está atuando (COFEN, 2020; JACKSON et al., 2020).

Importante lembrar que, de acordo com o Código de Ética dos profissionais de enfermagem, em seu Art. 13, é direito de todos os profissionais de saúde:

[...] suspender as atividades, individuais ou coletivas, quando o local de trabalho não oferecer condições seguras para o exercício profissional e/ou desrespeitar a legislação vigente, ressalvadas as situações de urgência e emergência, devendo formalizar imediatamente sua decisão por escrito e/ou por meio de correio eletrônico à instituição e ao Conselho Regional de Enfermagem (COFEN, 2020).

Fato esse que, muitas vezes, pode causar conflitos entre os profissionais de saúde da enfermagem, principalmente em tempos de pandemia, dilema que pode ser enfrentado no dia a dia dos profissionais nas instituições que precisam cuidar dos pacientes infectados e cuidar da família e da sua própria saúde. O Art. 76 aborda a proibição, assegurando aos profissionais de enfermagem a possibilidade de “negar assistência de enfermagem em situações de urgência, emergência, epidemia, desastre e catástrofe” se a atividade de assistência aos pacientes oferecer qualquer risco à sua integridade física (COFEN, 2020).

A legislação assegura, aos profissionais de enfermagem, a negação da assistência aos pacientes com a COVID-19 sem os EPIs adequados ou mesmo sem serem capacitados para a sua utilização. Cenário esse, no qual se colocam muitas questões em conflito, porque o enfermeiro, enquanto protagonista do



cuidado, encontra-se no trabalho diante de uma situação de não atender algum paciente por uma insegurança ou por medo de se contaminar devido à falta da utilização de EPIs adequados. (HUANG et al., 2020).

A utilização de paramentação é de suma importância para todos os profissionais durante o trabalho, considerando que pode ser uma ação rigorosa no trabalho, impedindo os profissionais de realizarem ações normais diárias como as funções fisiológicas, alimentação, hidratação, a ida ao banheiro, rotinas que são impedidas quando estão paramentados nos setores (JACKSON et al., 2020).

Diversos estudos encontrados reforçam ser necessário fortalecer a questão de educação continuada para a conscientização sobre a proteção pessoal e o fornecimento de EPIs adequados de acordo com protocolos nacionais e internacionais, fatores que podem contribuir para a redução do risco de infecção em profissionais de saúde (THE LANCET, 2020; HUANG et al., 2020).

Considerando todo esse momento, acredita-se que a enfermagem continua a ser protagonista de todo o processo de trabalho em tempos de COVID19, pois, diante de todas as dificuldades que se apresentam, o foco, ainda, é o paciente, ou seja, a vida humana. Necessário se faz que essa profissão se reinvente e reaprenda a se posicionar frente às instituições de trabalho, aos seus órgãos de classe e associações.

Não se está, efetivamente, preparado para enfrentar uma epidemia de COVID-19, mas o enfermeiro é um agente de mudança. Pretende-se, portanto, fomentar a reorganização de todo o processo de trabalho, a pesquisa e a utilização de protocolos institucionais, fortalecendo a importância dos profissionais enfermeiros no mundo.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

A enfermagem é a protagonista dos cuidados à população no combate à pandemia da COVID-19, pois está na linha de frente da assistência, 24 horas por dia ao lado dos pacientes. Mas, antes mesmo desse cenário preocupante e sem precedentes, a profissão já vinha ganhando destaque mundial com a campanha *Nursing Now*, promovida pela Organização Mundial da Saúde (OMS), de forma a favorecer o empoderamento da categoria como parte das celebrações do Ano da Enfermagem, como a organização definiu, em 2020. E, nesse sentido de pensamento, como “atores de linha de frente”, cabe ressaltar que sempre estiveram na linha de frente nos cuidados à saúde, pois representam mais de 70% da força tarefa na assistência integral ao usuário.

Os conhecimentos construídos pelos enfermeiros assistenciais, que optam pela busca de melhoria na assistência, na qualidade de vida e no sistema de saúde, traz a reflexão sobre a evolução e a progressão que a profissão vivencia. No momento, o mundo está enxergando a enfermagem como protagonista no combate à COVID-19 e na assistência às pessoas que estão



internadas, seja nas unidades de terapia intensiva, seja nas clínicas ou mesmo nos domicílios. Observa-se que essa força de trabalho, extremamente importante na assistência à saúde e que sempre atua na linha de frente, evidencia o enfermeiro como verdadeiro herói perante a opinião pública. São muitas manifestações, palmas nas janelas, até agradecimentos do Papa Francisco à categoria entre outras celebridades públicas. Porém vale ressaltar que essa busca pelo reconhecimento profissional é de persistentes lutas e de longa trajetória.

A enfermagem traz, em sua caminhada, a ciência como pilar na profissão. De acordo com essa transformação, observa-se que o tempo todo houve grandes estudos com descobertas importantes, mas, talvez, pouco divulgadas no sentido de publicação.

## REFERÊNCIAS

- BLANK, C.Y.; SANCHES, E.N.; LEOPARDI, M.T. A prática do enfermeiro auditor hospitalar na região do Vale de Itajaí. **Revista eletrônica enfermagem**, v. 15, n. 1, p. 233-242, jan./mar., 2013.
- BRESCIANI, H.R.; PAIM, L. **Protagonismo da Enfermagem no Processo de Cuidar**. Texto produzido para 75ª Semana Brasileira de Enfermagem. ABEn-SC. 2014.
- COFEN. Conselho Federal de Enfermagem. **Legislação dos Profissionais de Enfermagem [Internet]**. Brasília: COFEN, 2020. Disponível em: <http://biblioteca.cofen.gov.br/wp-content/>. Acesso em 30 mai. 2020.
- COFEN. Conselho Federal de Enfermagem. **Saúde de Profissionais de Enfermagem é foco em tempos de Covid-19**. [Internet]. Brasília: COFEN; 2020. Disponível em: [http://www.cofen.gov.br/saude-de-profissionais-de-enfermagem-e-foco-em-tempos-de-covid-19\\_78321.html](http://www.cofen.gov.br/saude-de-profissionais-de-enfermagem-e-foco-em-tempos-de-covid-19_78321.html).
- DAL PAI, D.; SCHRANK, G.; PEDRO, E.N.R. O Enfermeiro como Ser Sócio-Político: refletindo a visibilidade da profissão do cuidado. **Acta Paul. Enf.**, São Paulo, v. 19, n. 1, p. 82-87, 2006.
- ELLIS, J.R.; HARTLEY, C.L. **Enfermagem contemporânea. Desafios, Questões e Tendências**. 20. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.
- FERRAZ, F. et al. Cuidar-educando em enfermagem: passaporte para o aprender/educar/cuidar em saúde. **Rev. Bras. Enferm**, Brasília, v. 58, n. 5, p. 607-610, 2005.
- HUANG, L. et al. Special attention to nurses' protection during the COVID-19 epidemic. **Critical Care [Internet]**, v. 24, n. 120, 2020. Disponível em: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-020-2841-7>. Acesso em: 25 mai. 2020.



JACKSON, D. et al. Life in the pandemic: some reflections on nursing in the contexto of COVID-19. *J. Clin. Nurs. [Internet]*, p. 1-3, 2020. Disponível em: <http://doi.org/10.1111/jocn.15257>. Acesso em: 20 mai. 2020.

KIRCHHOF, A.L.C. O Trabalho da Enfermagem: análises e perspectivas. *Rev. Bras. Enferm.*, Brasília, v. 56, n. 6, p. 669-673, 2003.

LEOPARDI, M. T. **Teoria e Método em Assistência de Enfermagem**. 2. ed. Florianópolis: Soldasoft, 2006.

MACHADO, M. H. **Os profissionais de saúde em tempos de COVID19 – a realidade brasileira**. Pesquisadora da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca- ENSP/Fiocruz. 2020. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/documento/os-profissionais-de-saude-em-tempos-de-covid19-realidade-brasileira>. Acesso em 25 mai. 2020.

MURTA, G.F. **Saberes e práticas**: guia para ensino e aprendizado de enfermagem. 2. Ed. São Caetano do Sul: Difusão, 2006.

MURTA, L.G.P. **Gerência de Configuração no Desenvolvimento Baseado em Componentes**. XVI. Rio de Janeiro, 2006.

SANTOS, R.O. **O protagonismo do enfermeiro no processo de trabalho em tempos de COVID19**. 2020.

SAUPE, R. Educadores e educandos propõem um programa de educação continuada centrado no cuidado humano para um hospital. *Texto e Contexto Enf.*, v. 8, n. 1, p. 429-440, 1999.

SILVA, S.S.; ASSIS, M.M.A.; SANTOS, A.M. Enfermeira como protagonista do gerenciamento do cuidado na estratégia saúde da família: diferentes olhares analisadores. *Texto contexto- enferm.*, Florianópolis, v. 26, n. 3, ago., 2017. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-07072017000300307&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-07072017000300307&lng=pt&nrm=iso). Acessos em: 06 jun. 2020.

SOUZA. M.F.; SANTOS, A.D.; MONTEIROLL, A.I. O processo de enfermagem na concepção de profissionais de Enfermagem de um hospital de ensino. *Rev. Bras. Enferm.*, Brasília, v. 66, n. 2, p. 167-173, mar./abr., 2013.

The Lancet. COVID-19: protecting health-care workers. *The Lancet*, v. 395, p. 922, mar., 2020. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30644-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30644-9/fulltext). Acesso em: 25 mai. 2020.

VIEIRA, C.L., et al. Dificuldades e necessidade da equipe de enfermagem em serviço de hemodinâmica e angiografia. *Arq. Ciênc. Saúde*, Umuarama, v. 16, n. 1, p. 21-25, 2009.

VILELA, P.F.; SOUZA, A.C. Liderança: um desafio para o enfermeiro recém-formado. *Rev. Enferm.*, UERJ., v. 18, n. 4, p. 87-90, 2010.

WHO. World Health Organization. **Health workers exposure risk assessment and management in the context of COVID-19 virus**. [Internet]. Geneva: WHO;

# Covid-19:

Um olhar interdisciplinar sobre a grande pandemia do século XXI



2020.

Disponível

em:

[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331340/WHO-2019-nCov-HCW\\_risk\\_assessment-2020.1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331340/WHO-2019-nCov-HCW_risk_assessment-2020.1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y). Acesso em:  
25 mai. 2020.



## CAPÍTULO 9

### REFLEXOS DA COVID-19 NO DESEMPENHO DAS EMPRESAS DE CAÇADOR/SC E O PAPEL DA CRIATIVIDADE DOS EMPRESÁRIOS EM MOMENTOS DE CRISE

**PALAVRAS-CHAVE:** Economia. Crise. Desempenho. Empreendedorismo.

**Ivanete Schneider Hahn<sup>1</sup>**

1 Doutora em Administração pela Universidade Federal de Santa Maria (UFSM). Professora do Programa de Pós-Graduação em Desenvolvimento e Sociedade, Universidade Alto Vale do Rio do Peixe (Uniarp). Autor para contato: ivischneider@hotmail.com

**Julia Bianchi<sup>2</sup>**

2 Estudante do Curso de Administração, Universidade Alto Vale do Rio do Peixe (Uniarp).

**Anderson Antônio Mattos Martins<sup>3</sup>**

3 Doutor em Engenharia da Produção pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Professor do Programa de Pós-Graduação em Desenvolvimento e Sociedade, Universidade Alto Vale do Rio do Peixe (Uniarp).

**Aline Ceccatto<sup>4</sup>**

3 Jornalista pela Universidade do Contestado (UnC). Mestranda no Programa de Pós-Graduação em Desenvolvimento e Sociedade, Universidade Alto Vale do Rio do Peixe (Uniarp).

**Rosana Claudio Silva Ogoshi<sup>5</sup>**

3 Doutora em Zootecnia pela Universidade Federal de Lavras (UFLA). Professora do Programa de Pós-Graduação em Desenvolvimento e Sociedade, Universidade Alto Vale do Rio do Peixe (Uniarp).

### INTRODUÇÃO

Uma série de novos casos de pneumonia, de etiologia desconhecida, registrou-se no início do mês de dezembro na China. Um mês depois, relacionaram-se os casos a uma nova doença: COVID-19, causada pelo novo coronavírus, conhecido como SARS-CoV-2. Petrosillo et al. (2020) explicam que a doença é caracterizada por uma síndrome respiratória com grau de gravidade variável, podendo ser uma doença respiratória leve até um elevado grau de pneumonia que pode levar o infectado à morte.

Devido ao alto nível de contaminação, o vírus se espalhou rapidamente pelo mundo. Em 28 de abril de 2020, dados da Universidade John Hopkins ratificaram que o número de casos confirmados do novo coronavírus passava os 3 milhões. As estatísticas, contudo, devem ser utilizadas com cuidado, haja vista existirem pessoas que contraíram a doença, porém são assintomáticos. Ainda, há muito a se considerar sobre o nível de contaminação e mortalidade do vírus. A Organização Mundial de Saúde (OMS), em 11 de março, caracterizou o surto como pandemia, que se refere a "um fenômeno patológico que alcança simultaneamente muitas pessoas, numa zona geográfica muito vasta" (VENTURA; SILVA, 2008, p.1). Dados da Universidade John Hopkins informam que, em 28 de abril de 2020, 185 países já haviam relatado, pelo menos, um caso confirmado da Covid-19. Em resposta os países adotaram medidas de contenção da pandemia como: quarentena, suspensão das aulas, *lockdown* e isolamento social.

Infere-se ser muito difícil dissociar uma questão da saúde pública das questões econômicas (GONZATTO, 2020). Com a extensão de tempo das medidas de contenção (medida tomada, principalmente, para que os sistemas de saúde não colapsem), os problemas na economia se agravam, ocorrendo uma redução da atividade global, diminuindo consumo e produção, levando empresas à falência, aumentando a taxa de desemprego, entre outros. Só nos Estados Unidos, um dos países com mais relatos de casos confirmados do novo coronavírus (990.135 em 28 de abril de 2020) o número de desempregados que buscam benefício aumentou em 6,6 milhões (CBS NEWS, 2020).



Trazendo para o cenário Brasileiro, em dados disponibilizados pelo Estadão, em 17 de abril de 2020, economistas estimam que a atividade econômica encolherá em 0,20% no primeiro trimestre e contrair 2,13% no segundo. Em nota divulgada pelo Centro de Macroeconomia Aplicada FGV-EESP (2020), alerta-se que, no melhor cenário, os efeitos negativos da economia se dissiparão ao final de 2021, mas efeitos significativos ainda poderão ser sentidos em 2023. A partir desse panorama, este texto aborda os impactos econômicos da pandemia da Covid-19 nas empresas de Caçador e busca compreender se a criatividade do empresário influencia o desempenho da organização em momentos de crises, como na provocada pela Covid-19.

Cabe ressaltar que essa não é a primeira pandemia enfrentada pelo mundo. A anterior, mais recente, foi a pandemia da H1N1 em 2009. "Embora a contagem oficial preliminar fosse de 18,5 mil mortes, a OMS estima que o total de vítimas da H1N1 pode ter superado 100 mil" (GONZATTO, 2020). Assim, estudos anteriores, como Keogh-Brown et al. (2010), Lee e McKibbin (2004) e Karlsson, Nilsson e Pichler (2014) já estudaram impactos econômicos de pandemias.

Outrossim, pesquisas anteriores relacionaram a criatividade e a geração de novas ideias à resolução de problemas (HANSEN; SHRADER; MONLLOR 2011; BIRAGLIA; KADILE, 2017; BIGNETTI, 2018). De fato, situações desafiadoras podem desencadear a determinação de superar os obstáculos de maneiras alternativas ou de adquirir novas informações para resolver seus problemas (ZHOU; HIRST; SHIPTON, 2012). Como tal, resolver problemas com sucesso pode melhorar a autopercepção dos indivíduos sobre sua criatividade, o que pode levar a se envolver em tarefas e em comportamentos mais desafiadores (AMABILE, 1996).

Assim, este capítulo encontra-se estruturado em sete sessões. Esta primeira buscou contextualizar o problema de estudo. A segunda, a terceira e a quarta sessões trazem uma contextualização teórica sobre a Covid-19, o desempenho econômico durante pandemias e a importância da criatividade dos empresários em momentos de crise. Em seguida, apresentam-se os procedimentos de pesquisa e os resultados. Por fim, tecem-se as principais conclusões do estudo.

### O QUE É COVID-19?

No final de 2019, em Wuhan - considerada o centro político, econômico, financeiro, comercial, cultural e educacional da China Central - um grupo de pacientes foi internado com diagnóstico de pneumonia. Contudo, a pneumonia possuía uma etiologia desconhecida, sendo, posteriormente, relacionada a um novo coronavírus, o Sars Cov-2, causador da doença Covid-19, assim nomeada pela *World Healthy Organization* (WHO ou OMS – Organização Mundial da Saúde) em 11 de fevereiro de 2020.

Ainda, há muito a se considerar sobre a origem do novo coronavírus. Contudo, conforme Rothan e Byrareddy (2020), os pacientes foram



epidemiologicamente relacionados a *Huanan Seafood Market*, um mercado de frutos do mar e de animais selvagens, que comercializa animais vivos como: morcegos, cobras e marmotas na cidade de Wuhan. Lu, Stratton e Tang (2020), explicam que o vírus pode ser originário de uma família do vírus *Coronaviridae* presente em animais selvagens. Esse vírus se divide em duas subfamílias: *Torovirinae* (contém patógenos de animais terrestres e aquáticos) e o *Coronavirinae* (contém um número substancial de patógenos de mamíferos, causadores de uma notável variedade de doenças, incluindo a pneumonia). Apesar de ainda não se ter confirmação da origem do vírus, estudo realizado por Ren et al. (2020) sugere que a origem dos novos Cova's são os morcegos, porém a infecção em humanos só foi possível por um mamífero intermediário.

A doença Covid-19 tem sintomas iniciais característicos aos de uma gripe ou de um resfriado comum. Em estudo realizado por Huang et al. (2020) com 41 pessoas que testaram positivo para a Covid-19, os sintomas mais frequentes, no começo da doença, foram: febre, tosse e fadiga. Em contrapartida, produção de escarro, dor de cabeça, hemoptise e diarreia foram os sintomas menos frequentes. Dentre os pacientes, 55% desenvolveram dispneia. O vírus também pode causar complicações mais graves e ser fatal.

Muitos estudos e testes estão sendo realizados para desenvolver vacinas e medicamentos a fim de combater, eficientemente, a doença Covid-19, porém, até o momento da realização deste estudo, nenhum medicamento se disponibilizou à população. As orientações da OMS (2020) para a prevenção da doença incluem: (1) lavar as mãos, constantemente, com água e sabão ou usar álcool em gel 70%; (2) manter 1 metro de distância de outras pessoas; (3) evitar tocar o rosto com as mãos; (4) cobrir boca e nariz ao tossir ou ao espirrar.

## EVIDÊNCIAS TEÓRICAS SOBRE O DESEMPENHO ECONÔMICO DURANTE PANDEMIAS

A implicação de uma pandemia é muito grande na saúde pública, contudo, os estudos direcionados aos impactos econômicos causados por elas são pouco frequentes. Keogh-Brown et al. (2010) afirmam, após o surto da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS), que doenças infecciosas podem ter notáveis impactos macroeconômicos.

Durante uma epidemia ou uma pandemia, os impactos econômicos podem ser estudados em diferentes níveis: o nível macroeconômico, envolvendo a economia nacional como um todo; e o nível microeconômico, estudando indivíduos, famílias e comunidades. “O micro faz a macro e se preocupa com o comportamento dos indivíduos, o que determina as decisões que tomam e como essas decisões interagem” (VEENSTRA; WHITESIDE, 2005).

Lee e McKibbin (2004) explicam que os custos econômicos de uma pandemia se definem pelos gastos com diagnóstico e tratamento da doença, necessidade de manter os ambientes esterilizados, a realização de pesquisas básicas e a implantação de medidas de prevenção. Quanto maior o tempo da pandemia, maiores os custos econômicos. A morbimortalidade, também, pode



ser relacionada aos custos da doença, sendo calculada ao se tomar por base os dias de trabalho perdidos em decorrência da doença. Os autores, ainda, citam o custo da mortalidade, que é baseada pelo valor dos ganhos futuros da vida perdidos com a morte relacionada ao desastre.

É interessante estender e listar, a partir de estudos sobre o tema, mais indicadores econômicos além do Produto Interno Bruto (PIB), haja vista uma doença que coloca em risco, principalmente, idosos e crianças, sem afetar com intensidade a população economicamente ativa, desencadear um aumento inicial no PIB per capita (LEE; MCKIBBIN, 2004). Os autores, também, relatam que os custos da SARS em 2003, para a economia mundial, foram de, aproximadamente, 40 bilhões de dólares. Já em 1918, somente na Suécia, o número de pessoas de baixa renda, consideradas pobres, aumentou em 11% em consequência da pandemia da Gripe Espanhola (KARLSSON; NILSSON; PICHLER, 2014). Segundo o site de notícias Parmais, durante o surto de Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS), em 2015, o Ibovespa chegou a recuar 14,60%. Não obstante, a pandemia de SARS, em 2002, também teve grande impacto nas bolsas mundiais, inclusive no índice americano, que registrou 26% de queda no período de pico da doença.

## IMPORTÂNCIA DA CRIATIVIDADE DOS EMPRESÁRIOS EM MOMENTOS DE CRISE

Os determinantes da escolha da carreira empreendedora constituem-se por um arcabouço de conceitos explicativos. Pesquisadores da área têm buscado construções específicas de características individuais e do ambiente externo que são exclusivas para empreendedores iniciantes em potencial (BIRAGLIA; KADILE, 2017). Na literatura, é possível encontrar como antecedentes a educação empreendedora (BAE et al., 2014; SOUITARIS; ZERBINATI; AL-LAHAM, 2007), fatores ambientais regionais (BEGLEY; TAN; SOCHOCHE, 2005; MUELLER, 2006), tolerância à ambiguidade, criatividade (VESALAINEN; PIHKALA, 1997; BIRAGLIA; KADILE, 2017; BIGNETTI, 2018) e paixão empreendedora (CARDON et al., 2014; BIGNETTI, 2018).

A criatividade de um indivíduo refere-se ao desenvolvimento de ideias novas e úteis a curto ou a longo prazo (AMABILE, 1996). Ao mesmo tempo, a criatividade pode emergir de uma interação entre o indivíduo e o meio ambiente (HUNTER; BEDELLM; MUMFORD 2007).

A criatividade é vista como um fator pessoal importante, sendo frequentemente discutido como fator fundamental na intenção ou no comportamento empresarial, porque está associado à identificação de oportunidades que levam ao estabelecimento de novas empresas e de resolução de problemas (KO; BUTLER, 2007).

Assim, a presença de criatividade pode levar um indivíduo a se tornar um empreendedor quando envolvido nos processos ativos de geração de ideias e de resolução de problemas. Em outras palavras, a criatividade pode influenciar



a intenção de as pessoas se envolverem em empreendimentos comerciais (BIRAGLIA; KADILE, 2017).

### PROCEDIMENTOS DE PESQUISA

De modo a identificar os reflexos do isolamento social causado pela Covid-19 no desempenho das empresas de Caçador e efetuar um comparativo com resultados do estado de Santa Catarina, nesta pesquisa, seguiram-se os pressupostos de pesquisa quantitativa. Essa permite a quantificação de dados e o seu tratamento ocorre por meio de técnicas estatísticas (CRESWELL, 2007). A pesquisa é descritiva por identificar, registrar e analisar as variáveis que se relacionam ao fenômeno.

A operacionalização da pesquisa se deu por meio de uma *survey*. Esse tipo de pesquisa é definido por interrogar, diretamente, as pessoas sobre determinado comportamento que deseja conhecer (GIL, 2008), ou seja, neste caso, especificamente, empresas do município de Caçador, Santa Catarina. O questionário de pesquisa foi divulgado por meio das redes de contatos dos pesquisadores, contendo uma apresentação da pesquisa e dos pesquisadores e um convite a participar da pesquisa por meio de um *link* de acesso. O *link* encaminhado se referia ao questionário *online*, elaborado por meio da ferramenta de formulários *online* do Google Drive, estando estruturado da seguinte forma:

- **Perfil da empresa:** área de atuação da empresa, setor de atuação, número total de funcionários, faixa de renda bruta anual da empresa no ano de 2019.
- **Covid-19:** questões relativas à reação das empresas ao isolamento social.
- **Criatividade dos empresários:** verificada por meio de cinco variáveis observáveis, sendo o modelo proposto por Biraglia e Kadile (2017) e a escala traduzida por Bignetti (2018).
- **Percepção de desempenho:** verificou-se por meio de quatro variáveis não-financeiras e três variáveis financeiras, sendo modelo adaptado de Brouthers, Brouthers e Werner (1999). Verificou-se a satisfação em relação a: (1) crescimento das vendas; (2) nível de vendas; (3) rentabilidade; (4) quota de mercado; (5) marketing; (6) reputação; (7) distribuição; e (8) acesso ao mercado. Verificaram-se as variáveis por meio de uma escala do tipo Likert, variando entre (1) muito pior a (5) muito melhor.

A coleta de dados ocorreu entre os dias 6 e 28 de abril de 2020. A amostra pode ser considerada como não-probabilística, pois a escolha dos respondentes foi aleatória simples, por conveniência, sendo a probabilidade de inclusão de cada indivíduo na população não conhecida nem equivalente. Receberam-se 72 questionários, sendo a amostra final da pesquisa composta por 52 questionários considerados válidos. As empresas participantes fazem parte de diversos setores da economia, sendo os mais frequentes na pesquisa:



construção civil e intermediação; equipamentos, máquinas e peças; hotelaria e restaurantes; papel e madeira; educação; transporte e serviços diversos.

Analisaram-se os dados por meio do uso do software SPSS *Statistics 21* e *Microsoft Excel*. Inicialmente, conduziu-se a preparação da matriz de entrada de dados, sendo analisados *missing values*, outliers e a normalidade da distribuição de dados. Após isso, realizou-se a análise descritiva e univariada dos dados (comparando as variáveis passíveis de comparação).

## RESULTADOS DA PESQUISA

### Respostas das Empresas de Caçador ao isolamento social provocado pelo Covid-19

Inicialmente, cabe trazer a caracterização das empresas respondentes no que tange à área de atuação, porte da empresa (mensurado por meio do faturamento bruto do ano de 2019) e dos canais de venda que a empresa utiliza (Vide Tabela 1).

**Tabela 1:** Características das empresas de Caçador

Área de atuação da empresa		
	Comércio / Varejo	23,1%
	Indústria de Transformação	11,5%
	Prestação de serviços	65,4%
Porte da Empresa / Faturamento bruto no ano de 2019		
	Menor ou igual a R\$ 360 mil (microempresa)	46,2%
	Maior que R\$ 360 mil e menor ou igual a R\$ 4,8 milhões (pequena empresa)	28,8%
	Maior que R\$ 4,8 milhões e menor ou igual a R\$ 300 milhões (média empresa)	9,6%
	Maior que R\$ 300 milhões (grande empresa)	1,9%
	Não responderam	13,5%
Canais de venda		
	Ambos (tanto loja física quanto online)	48,1%
	Vendas físicas (lojas físicas, representantes de vendas ou porta a porta)	40,4%
	Vendas online (e-commerce - site próprio ou terceiros, Instagram, Facebook, WhatsApp...)	11,5%

**Fonte:** dados da pesquisa (2020).

Além disso, das empresas participantes, 88% possuem registro formal de empresa, e 12% são empresas informais; **82% das empresas suspenderam (totalmente ou parcialmente) as atividades devido à necessidade de isolamento social durante a Covid-19.** Dessas, mais de 67% tiveram suspensão total ou de grande parte das atividades durante o período (Vide Tabela 2).



**Tabela 2:** Respostas imediatas das empresas ao isolamento social

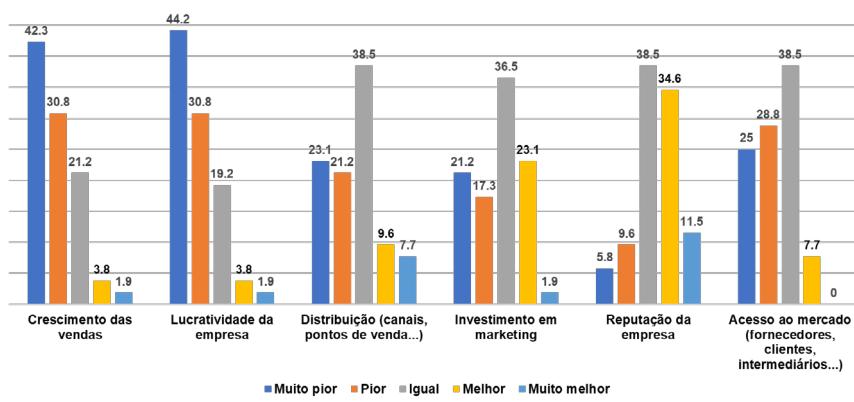
Durante o período de isolamento social, a empresa...	Suspendeu entre 30% e 60% das atividades	17,3%
	Suspendeu mais de 60% das atividades, mas não totalmente	17,3%
	Suspendeu menos de 30% das atividades	7,7%
	Suspendeu totalmente as atividades	40,4%
Respostas das empresas ao isolamento social	Férias Coletivas	28,8%
	Regime de <i>home office</i> (trabalho remoto de casa)	17,3%
	Os funcionários foram liberados e nenhuma decisão foi tomada	25%
	A empresa não conta com funcionários	3,8%
	Outros	7,6%
Se o cenário se mantiver, a empresa...	Conseguirá arcar com todos os compromissos financeiros	36,5%
	Não conseguirá arcar com todos os compromissos financeiros	42,3%
	Não sabe ou preferiu não responder	3,8%
	Não teve impactos	17,3%

**Fonte:** dados da pesquisa (2020)

Quanto às **respostas das empresas ao isolamento social**, verificou-se que 28,8% utilizaram-se da estratégia de férias coletivas, 25% dispensaram os funcionários sem alguma decisão específica, e 17,3% mudaram para regime de *home office* (trabalho remoto). **Apenas 5,8% das empresas participantes afirmaram ter efetuado demissões.** Contudo, 80,8% dos empresários afirmaram ter dificuldades financeiras para iniciar um negócio (ou investir em um novo produto) no atual cenário econômico.

No que se refere à percepção do desempenho, comparando os resultados da empresa com os meses que antecederam a pandemia, os resultados podem ser vistos nos Gráficos 1 e 2.

**Gráfico 1:** Percepção do desempenho da empresa após o isolamento social (%)



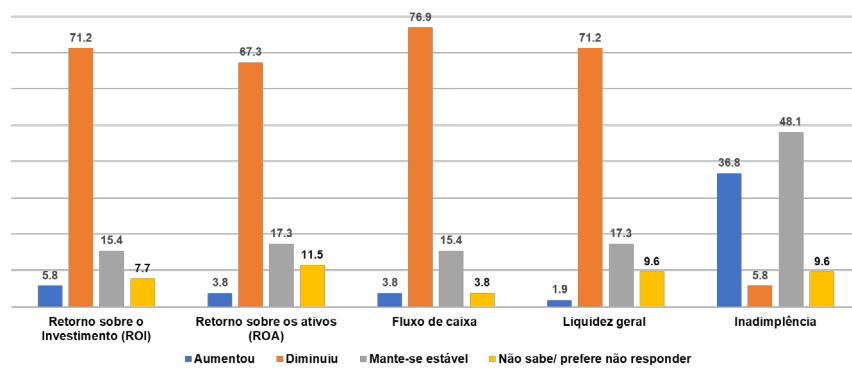
**Fonte:** dados da pesquisa (2020).

Em relação à **percepção geral do desempenho das empresas**, os resultados mostraram que o isolamento social trouxe, para a maioria delas,



diminuição no crescimento de vendas (73,1%) e diminuição da lucratividade da empresa (75%). Além disso, 36,8% perceberam aumento na inadimplência. Em contraponto, as medidas adotadas pelas empresas mostraram um impacto positivo na sua reputação, haja vista 46,1% afirmarem que sua reputação melhorou.

**Gráfico 2:** Percepção do desempenho financeiro das empresas após o isolamento social (%)



**Fonte:** dados da pesquisa (2020).

No que tange às variáveis financeiras de desempenho, tem-se uma diminuição considerável de Retorno sobre o Investimento (ROI), Retorno sobre os Ativos (ROA), fluxo de caixa e liquidez geral das empresas (resultado do fechamento total por vários dias de grande parte das empresas respondentes). Já, em relação à inadimplência, neste primeiro momento, a maior parte comprehende que se manteve estável, mesmo que 36,8% das empresas já tenham sentido seu aumento gerado pelo isolamento social.

Por fim, 75% afirmam que foram negativamente impactadas pela Covid-19, ao contraponto de 17,3% que afirmam terem tido seus negócios beneficiados pela Covid-19.

### Análise da criatividade dos empresários e sua influência no desempenho das empresas em momentos de crise

Os resultados relativos à análise da criatividade dos empresários (conforme Tabela 3) permitem inferir que a ampla maioria dos respondentes possui as variáveis de criatividade muito desenvolvidas, haja vista afirmar, frequentemente: ter encontrado soluções criativas aos problemas (média 4,0); seguidamente, possuir (média 3,93); sugerir novas ideias e práticas (4,07); e ter, por costume, a defesa de suas ideias perante os outros (média 4,09).



**Tabela 3:** Análise da criatividade dos empresários

Variável observável	Média	Desvio Padrão	Frequência (%)				
			1	2	3	4	5
Eu frequentemente encontro soluções criativas para os problemas	4,00	,741	-	1,9	21,2	51,9	25
Eu sou bom em fornecer uma nova abordagem aos problemas	3,92	,709	-	1,9	23,1	55,8	19,2
Eu seguidamente sugiro ideias novas e práticas	4,07	,681	-	-	19,2	53,8	26,9
Eu normalmente tenho ideias novas e inovadoras	3,93	,812	-	5,8	19,2	51,9	23,1
Muitas vezes, promovo e defendo minhas ideias para os outros	4,09	,773	-	3,8	13,5	51,9	30,8
<b>Total</b>	<b>4,00</b>	<b>,566</b>					

**Fonte:** dados da pesquisa (2020).

Em seguida, procedeu-se à análise bivariada de modo a verificar se há alguma correlação (positiva ou negativa) entre as variáveis do construto de criatividade com as variáveis de percepção de desempenho (Tabela 4).

**Tabela 4:** Correlação entre criatividade e percepção de desempenho

	Soluções criativas	Abord. Problemas	Sugiro Ideias novas e práticas	Tenho ideias novas e inovadoras	Defendo as ideias
<b>Crescimento das vendas</b>	,027	0,187	,155	,164	-,016
<b>Lucratividade</b>	-,027	0,99	,014	,160	,015
<b>Investimento em marketing</b>	,071	,191	,188	,296*	,105
<b>Distribuição</b>	-,067	-,063	-,301*	-,301*	-,234
<b>Reputação</b>	-,052	-,042	-,127	-,228	-,196
<b>Acesso ao mercado</b>	,198	,152	,180	,184	,015
<b>Desempenho total</b>	,032	,125	,015	,057	,083

**Fonte:** dados da pesquisa (2020).

\* A correlação é significativa no nível 0,05 (2 extremidades)

Para realização das análises, utilizou-se o coeficiente linear de correlação de Pearson, haja vista a normalidade dos dados. No coeficiente de correlação de Pearson ( $r$ ), conforme consta em Hair Jr. et al. (2005), considera-se: (1) relação muito forte quando a variação é entre 0,91 e 1,00; (2) alta quando a variação é entre 0,71 e 0,90; (3) moderada quando a variação é de 0,41 e 0,70; (4) pequena, mas definida, quando varia entre 0,21 e 0,40; e (5) leve, quase imperceptível quando a variação se encontra entre 0,01 e 0,20.

Dentre as relações obtidas, de modo geral, verifica-se que, no ambiente da crise causada pela Covid-19, a criatividade pouco influencia o



**desempenho empresarial.** Cabe evidenciar, contudo, as relações negativas entre a variável distribuição (desempenho) com sugestão de novas práticas e ideias, bem como distribuição com ter novas ideias inovadoras. Por outro lado, cabe destacar a relação positiva entre ter novas ideias inovadoras e o investimento em marketing.

## CONCLUSÕES

Em pesquisa aplicada no mês de abril de 2020, com empresários formais e informais da região do meio-oeste de Santa Catarina, incluindo 52 empresas Caçadorenses, de todos os portes e os setores de atuação, buscaram-se identificar os reflexos do isolamento social causado pela Covid-19 no desempenho das empresas.

Os resultados específicos, relativos ao município de Caçador, permitem inferir que, ao menos no primeiro momento, há um grande esforço dos empresários em não fazer demissões e em buscar alternativas para manter seus negócios. Além disso, verificou-se a importância da utilização dos canais de vendas *online*, haja vista as empresas que já se utilizam deste canal de vendas terem seu desempenho menos impactado.

As variáveis financeiras de desempenho tiveram um impacto significativo e imediato, sendo que o isolamento social trouxe, para a maioria das empresas, **diminuição no crescimento de vendas (73,1%) e diminuição da lucratividade da empresa (75%).** **Não obstante, 71,2% das empresas respondentes tiveram** diminuição considerável de Retorno sobre o Investimento (ROI), ou seja, 67,3% diminuíram o Retorno sobre os Ativos (ROA), e 78,9% tiveram diminuição do fluxo de caixa como resultado do fechamento total de grande parte das empresas respondentes por vários dias. Além disso, 36,8% das empresas perceberam aumento na inadimplência.

Infere-se, igualmente, embora o perfil dos empresários respondentes mostre uma propensão criativa alta, no ambiente de crise, como o causado pela Covid-19, que ela se torna menos relevante na capacidade de resolução dos problemas e, como consequência, nos resultados (desempenho) das empresas.

Cabe, aqui, ressaltar que esse panorama pode mudar ao longo das semanas e ter mudanças positivas ou negativas de acordo com as decisões dos governos federal, estadual e municipal, bem como do tempo de duração da pandemia.

## REFERÊNCIAS

- AMABILE, T. M. *Creativity in Context*. Boulder, CO: Westview, 1996.
- BAE, T. J.; QIAN, S.; MIAO, C.; FIET, J. O. The Relationship Between Entrepreneurship Education and Entrepreneurial Intentions: A Meta-Analytic Review. *Entrepreneurship Theory and Practice*, v.38, n. 2, p. 217–254, 2014



BEGLEY, T. M.; TAN, W.-L.; SCHOCH, H. Politico-Economic Factors Associated with Interest in Starting a Business: A Multi-Country Study. **Entrepreneurship Theory and Practice**, v. 29, n.1, p. 35–55, 2005

BIGNETTI, B. **Análise da influência da criatividade e da paixão empreendedora sobre a intenção empreendedora de estudantes universitários.** 134f. Dissertação (mestrado), Programa de Pós-graduação em Administração, PUCRS, Porto Alegre, RS, 2018.

BIRAGLIA, A.; KADILE, V. The Role of Entrepreneurial Passion and Creativity in Developing Entrepreneurial Intentions: Insights from American Homebrewers. **Journal of Small Business Management**, v. 55, n. 1, p. 170–188, 2017.

BROUOTHERS, L. E.; K. D. BROUOTHERS; WERNER, S. Is Dunning's eclectic framework descriptive or normative? **Journal of International Business Studies**, v. 30, n. 4, p. 831-844, 1999.

CARDON, M. S.; FOO, M. -D.; SHEPHERD, D.; WIKLUND, J. Exploring the Heart: Entrepreneurial Emotions Is a Hot Topic. **Entrepreneurship Theory and Practice**, v.36, v.1, p.1–10, 2012

CBS NEWS. **A decade of job growth vanishes in less than a month.** Disponível em: <https://www.cbsnews.com/news/weekly-jobless-claims-report-unemployment-6-6-million/> Acesso em 25/04/2020

CRESWELL, J. W. **Projeto de pesquisa:** métodos qualitativo, quantitativo e misto. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007

FGV-EESP. **Estudo estima que queda na economia brasileira pode chegar a 4,5% por conta do COVID-19.** Disponível em: <https://portal.fgv.br/noticias/estudo-estima-queda-economia-brasileira-pode-chegar-45-conta-covid-19>. Acesso em 20/05/2020

GIL, A.C. **Como elaborar projetos de pesquisa.** 4. ed. São Paulo: Atlas, 2008

GONZATTO, M. **Mudanças de comportamento, na economia e no trabalho: como as pandemias transformam o mundo.** Disponível em: <https://gauchazh.clicrbs.com.br/saude/noticia/2020/03/mudancas-de-comportamento-na-economia-e-no-trabalho-como-as-epidemias-transformam-o-mundo-ck80pbm1800ab01rzot5fswxm.html>. Acesso em 20/05/2020

HAIR Jr., J.F.; ANDERSON, R.E.; TATHAM, A.R.L.; BLACK, W.C. **Análise multivariada de dados.** 5<sup>a</sup>ed. Porto Alegre: Bookman, 2005.

HANSEN, D. J.; SHRADER, R.; MONLLOR, J.. Defragmenting Definitions of Entrepreneurial Opportunity. **Journal of Small Business Management**, v.49, n. 2, p. 283–304, 2011.

HUANG, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **Lancet**, v. 395, p. 497–506, 2020

HUNTER, S. T.; BEDELL, K. E.; MUMFORD, M. D. Climate for Creativity: A quantitative Review. **Creativity Research Journal**, v.19, n.1, p. 69–90, 2007.



KARLSSON, M.; NILSSON, T.; PICHLER, S. The impact of the 1918 Spanish flu epidemic on economic performance in Sweden: An investigation into the consequences of an extraordinary mortality shock. *Journal of Health Economics*, v.36, p.1-19, 2014

KEOGH-BROWN, M.R. et al. The macroeconomic impact of pandemic influenza: estimates from models of the United Kingdom, France, Belgium and The Netherlands. *Eur J Health Econ*, v.11, p.543–554, 2010

KO, S.; BUTLER, E. Creativity: A Key Link to Entrepreneurial Behaviour. *Business Horizons*, v.50, n.5, p.365–372, 2007

LEE, J.W.; MCKIBBIN, W.J. Estimating The Global Economic Costs Of SARS. In: KNOBLER, S. et al. (eds). *Learning from SARS: Preparing for the Next Disease Outbreak: Workshop Summary*. Washington (DC): National Academies Press (US), 2004. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92473/>

LU, W.; STRATTON, C.W.; TANG, Y. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol.*, v.92, p.401–402, 2020

MUELLER, P. Entrepreneurship in the Region: Breeding Ground for Nascent Entrepreneurs? *Small Business Economics*, v. 27, n.1, p. 41–58, 2006.

OMS BRASIL. *Folha informativa – COVID-19*. Disponível em: [https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=6101:covid19&Itemid=875](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6101:covid19&Itemid=875) Acesso em 11/04/2020

PARMAIS. *Impacto econômico das epidemias mundiais*. Disponível em: <https://www.parmais.com.br/blog/impacto-economico-das-epidemias-mundiais/> Acesso em 02/05/2020

PETROSILLO, N.; VICECONTE, G.; ERGONUL, O.; IPPOLITO, G.; PETERSEN, E. COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? *Clin Microbiol Infect*, 2020 (ahead of print).

PORTAL ESTADÃO. *Brasil passará por recessão no primeiro semestre por causa do Covid-19, prevê Ministério da Economia*. Disponível em: <https://economia.estadao.com.br/noticias/geral,brasil-passara-por-recessao-no-primeiro-semestre-por-causa-de-covid-19-preve-ministerio-da-economia,70003241940> Acesso em: 17/04/2020

REN, L. et al. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chinese Medical Journal*, 2020 (ahead of print)

ROTHAN, H.; BYRAREDDY, S.N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) Outbreak. *Journal of Autoimmunity*, v.109, 102433, 2020

SOUITARIS, V.; ZERBINATI, S.; AL-LAHAM, A. Do Entrepreneurship Programmes Raise Entrepreneurial Intention of Science and Engineering

# Covid-19:

Um olhar interdisciplinar sobre a grande pandemia do século XXI



Students? The Effect of Learning, Inspiration and Resources. **Journal of Business Venturing**, v.22, n.4, p.566–591, 2007

Universidade John Hopkins. **Mapa Global de Casos do Centro de Ciência e Engenharia de Sistemas COVID-19**. Disponível em: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> Acesso em: 25/04/2020

VEENSTRA, N.; WHITESIDE, A. Economic impact of HIV. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology**, v.19, n.2, p. 197–210, 2005

VENTURA, D.; SILVA, M. D. La société internationale et les grandes pandémies. **Revista de Direito Sanitário**, v.9, n.2, p. 280-283, 2008

VESALAINEN, J.; PIHKALA, T. Entrepreneurial Identity, Intentions and the Effect of the Push-Factor. **Proceedings of the Academy of Entrepreneurship**, v.3, n.2, p.78–92, 1997

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Coronavirus**. Disponível em: [https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab\\_2](https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_2) Acesso em: 28/04/2020

ZHOU, Q.; HIRST, G.; SHIPTON, H. Promoting Creativity at Work: The Role of Problem-Solving Demand. **Applied Psychology**, v.61, n.1, p. 56–80, 2012.



## CAPÍTULO 10

### TECNOLOGIA DE IMPRESSÃO 3D PARA PRODUÇÃO DE FACE SHIELDS NO MUNICÍPIO DE CAÇADOR - SC

**Gabriel Leites Souza<sup>1</sup>**

1 Aluno do curso de Engenharia de Produção do IFSC Caçador.

**Fabiano Alberto Rosa<sup>1</sup>**

1 Aluno do curso de Engenharia de Produção do IFSC Caçador.

**José Lucas de Lourenssi Oliveira<sup>1</sup>**

1 Aluno do curso de Engenharia de Produção do IFSC Caçador.

**Vitor Sales Dias da Rosa<sup>2</sup>**

2 Professor do IFSC Caçador, Bacharel em Matemática e Doutor em Modelagem Computacional.

**Bruno Santos Vieira<sup>3</sup>**

3 Professor do IFSC Caçador, Bacharel e Mestre em Engenharia de Produção.

**Lúcio Galvão Mendes<sup>4</sup>**

4 Professor do IFSC Caçador, Bacharel em Engenharia de Produção e Mestre em Engenharia Macânica.

**Thaís Rodrigues<sup>5</sup>**

5 Professora do IFSC Caçador, Bacharel e Doutora em Engenharia de Produção.

**PALAVRAS-CHAVE:** Face Shields; Impeção 3D; Covid19

#### INTRODUÇÃO

Atualmente, as indústrias procuram novas tecnologias com o intuito de obter uma produção com maior grau de flexibilidade e de agilidade, gerando produtos com geometrias complexas. Dessa forma, surge a Manufatura Aditiva, que é uma tecnologia a qual vem ocupando, cada vez mais, o seu espaço. Segundo Monzón et al. (2014), a Manufatura Aditiva (MA) possui a capacidade de realizar deposição de material camada por camada a partir de arquivos CAD. Ela é utilizada tanto para criação de protótipos, bem como para produção em massa e compõe as tecnologias que constroem projetos em 3D.

A impressão tridimensional (3D) é uma importante técnica de manufatura aditiva e vem sendo amplamente utilizada. A tecnologia mais usada é a de FDM (*Fusion and Deposition Modeling*), que consiste no fatiamento de uma figura e na impressão pelo processo de deposição de materiais, por meio de um filamento, sendo esse, extrudado por meio de um bico que controla a resolução e taxa de extrusão para a construção dos modelos (BUMGARNER ET AL., 2013).

Encontram-se os mais variados tipos de impressoras 3D, dentre elas estão presentes a de laser, jatos de tinta, de extrusão, etc. Para todas, o método resume-se em, primeiramente, desenhar em um *software* de modelagem de objetos; na sequência, dar o comando e o objeto será impresso de acordo com o que foi estabelecido no *software*. Essa forma de produção diminui os desperdícios em razão de a peça já estar no formato desejado, apresentando um ótimo aproveitamento da matéria prima.

A impressora 3D se apresenta como uma ferramenta que possibilita se adaptar a novos cenários que não planejados devido a sua facilidade e à flexibilidade no desenvolvimento de novos produtos. Recentemente, surgiu o novo COVID-19, que, segundo a OMS (Organização Mundial da Saúde), é uma doença infecciosa causada pelo coronavírus, identificado, pela primeira vez, em dezembro de 2019, em Wuhan, na China. Também, sabe-se que, em humanos, causa infecções respiratórias que variam do resfriado comum a doenças mais graves. Diante desse novo panorama, e pela facilidade de transmissão, que ocorre principalmente através do contato com gotículas respiratórias e superfícies não higienizadas, o COVID-19 se tornou uma pandemia, ocasionando a falta de materiais devido à alta demanda de pacientes



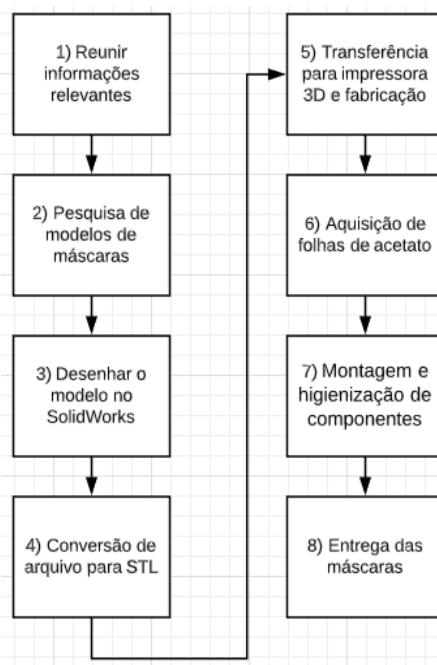
contaminados, resultando em uma escassez de equipamentos de saúde, em especial, de máscaras protetoras (*face shields*). Diante disso, surgiu uma necessidade de se produzir as mesmas para proteger os profissionais de saúde de possível contágio em processos em que eles possam ser atingidos por respingos de pacientes com enfermidades e para uma maior segurança em seus trabalhos.

As universidades têm como objetivo atender à demanda profissional das nações. Além da formação técnica, um dos procedimentos utilizados à formação cidadã tem como base a extensão universitária, que cada vez mais vem sendo utilizada nas instituições de ensino superior, atuando como agente que norteia a relação entre universidade e comunidade e que tem o intuito de realizar alguma transformação na sociedade, beneficiando a mesma. Em vista disso, desenvolveu-se um projeto de extensão, cuja finalidade foi produzir e doar máscaras protetoras (*face shields*) projetadas, utilizando como referência um modelo pré-existente no mercado, buscando otimizar os recursos e o processo de fabricação com o intuito de auxiliar os profissionais de saúde do município de Caçador-SC no combate ao Covid - 19.

## METODOLOGIA

Para a realização do trabalho, a metodologia deu-se pela concretização dos passos ilustrados na figura 1.

**Figura 1:** Passos para a realização do trabalho



**Fonte:** Elaborado pelos autores (2020).



### REUNIR INFORMAÇÕES

Reunir informações relevantes a respeito da utilização da impressora 3D com o objetivo de entender as principais características dos seus processos. Além disso, fez-se necessário obter informações de higienização, materiais necessários e levantar a demanda.

### PESQUISA DE MODELOS DE MÁSCARAS

Realizou-se uma pesquisa dos modelos de máscaras já desenvolvidos a fim de se ter uma base para a realização de melhorias nas mesmas. O modelo utilizado foi desenvolvido e disponibilizado na internet pela empresa *Prusa Research* com sede em Praga, na República Tcheca.

Os modelos divulgados estão representados pela Figura 2. A utilização do modelo RC1 permite que se ajustem mais peças em uma única mesa de impressão. Porém, o uso do modelo RC2 se apresenta mais confortável, além de oferecer maior proteção. Além desses dois modelos, a empresa, também, disponibilizou um componente para a parte inferior da máscara.

**Figura 2:** A) Versões RC1 e RC2 e B) Componente para parte inferior



Fonte: Adaptado Prusa Research (2020).

Para a fabricação, o modelo RC1 se apresentou mais viável devido a sua melhor otimização na mesa de impressão, pois, dessa forma, possibilitou-se a impressão de dois modelos em um só processo. Além do RC1, utilizou-se, ainda, o componente para parte inferior da máscara.

### DESENHO DO MODELO NO SOFTWARE SOLIDWORKS

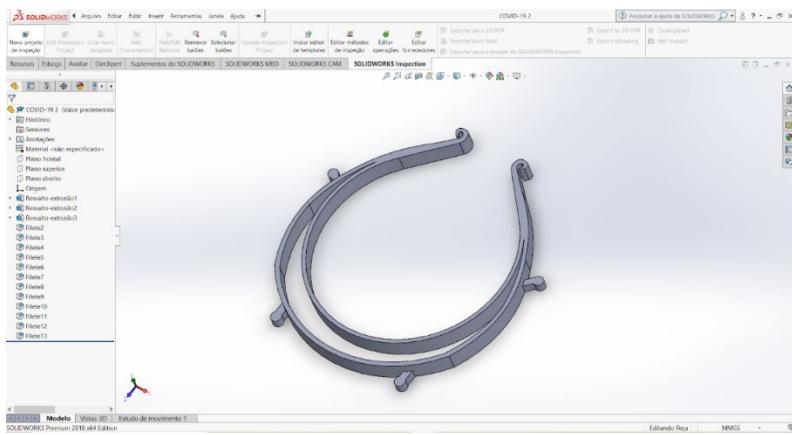
Elaborou-se um desenho no software *SolidWorks*, baseando-se no modelo RC1 apresentado na Figura 2. Na Figura 3, podem-se perceber alguns ajustes realizados com a finalidade de maximizar a eficiência da impressora 3D e melhorar o conforto do usuário:

- Os pinos de fixação tiveram uma adaptação feita por meio da implantação de uma circunferência na ponta para que a folha de acetato transparente fixasse melhor;



- Houve uma modificação na parte traseira que mantém a máscara presa à cabeça para que se adaptasse a um elástico de prender dinheiro;
- Ocorreu uma redução na espessura da peça para diminuir a utilização de material e o tempo de impressão.
- Pensando no conforto do usuário, realizaram-se ajustes com o propósito de evitar cantos expostos que poderiam vir a machucar o usuário.

**Figura 3:** Desenho do modelo elaborado (*SolidWorks*)



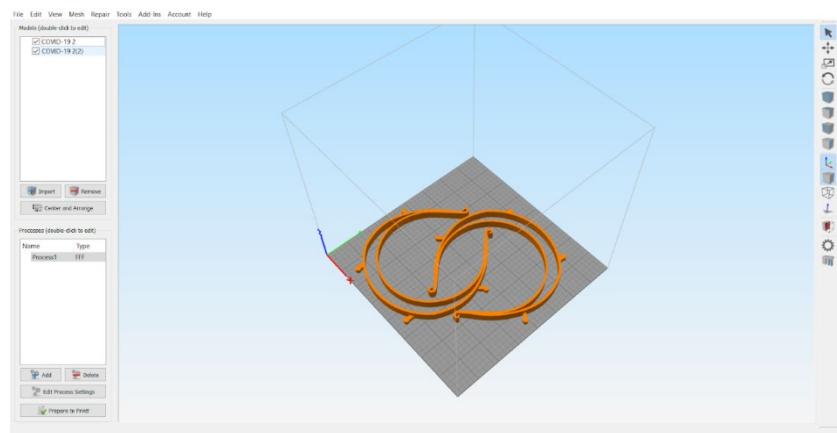
**Fonte:** Elaborado pelos autores (2020).

### CONVERSÃO PARA UM ARQUIVO STL (SURFACE TESSELLATION LANGUAGE)

Realizou-se a conversão para um arquivo STL (*Surface Tessellation Language*). Esse é um formato de arquivo que separa um arquivo 3D em partes infinitamente menores. O software utilizado foi o *Simplify3D* (versão 4.1.2), o qual possibilita alterar vários parâmetros de impressão, como, por exemplo, regular a temperatura, a altura de camada, a velocidade de impressão, o percentual de preenchimento, o suporte, entre outros.



**Figura 4:** Arquivo convertido em formato STL (*Simplify3D*)



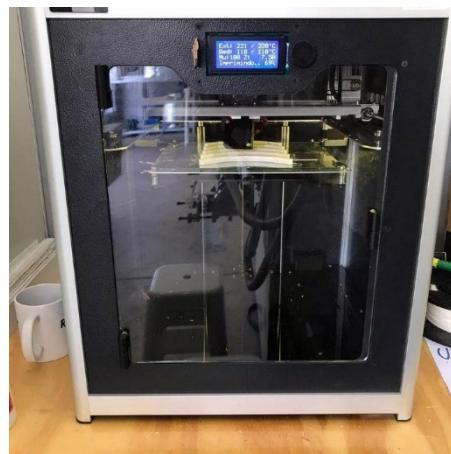
**Fonte:** Elaborado pelos autores (2020).

Por meio desse, possibilitou-se ajustar a área para que coubessem duas peças na mesa de impressão e realizar uma simulação para eventuais correções de erros no momento da realização do processo, como se pode perceber na figura 4.

## TRANSFERÊNCIA PARA IMPRESSORA 3D E FABRICAÇÃO

Realizou-se a transferência para a impressora 3D por meio de um cartão SD. O modelo de impressora utilizada foi a *Sethi 3D S2* de arquitetura fechada, conforme ilustra a figura 5.

**Figura 5:** Impressora 3D (modelo *Sethi 3D S2*)



**Fonte:** Elaborado pelos autores (2020).



Fabricaram-se os modelos desenhados, utilizando-se dos parâmetros da Tabela 1 para o processamento das peças e análise de melhorias a fim de obter os melhores resultados. O filamento utilizado para impressão foi o ABS (Acilonitrila butadieno estireno), um polímero derivado do petróleo e bastante utilizado nas companhias por conta das suas boas propriedades, como alta resistência mecânica e facilidade de acabamento, flexibilidade e facilidade de operação.

**Tabela 1.** Principais parâmetros de fabricação

Parâmetros	Valores
Material	ABS
Temperatura da extrusora	220 °C
Temperatura da mesa	110 °C
Altura das camadas	0,4 mm

**Fonte:** Elaborado pelos autores (2020).

## FOLHAS DE ACETATO

Adquiriram-se folhas de acetato transparente no formato A4 para serem usadas como protetoras faciais, e, então, realizou-se a furação das mesmas com um perfurador para a montagem final. A escolha das folhas deu-se pela maior relação entre custo e benefício, além do fato de não prejudicar a visão dos usuários, bem como ser eficiente na proteção de respingos de pacientes.

## MONTAGEM E HIGIENIZAÇÃO DE COMPONENTES

Para manusear as peças, necessitou-se de que os integrantes utilizassem EPI's (luvas e máscaras aplicáveis). O local utilizado para a esterilização foi o laboratório de química do IFSC – Instituto Federal de Santa Catarina, Câmpus Caçador, que se mostrou o espaço mais adequado, pois o mesmo é esterilizado, contém os equipamentos apropriados e é o ambiente mais seguro para a realização desse processo.

Todas as peças foram mergulhadas dentro de uma bacia em uma solução de 200ml de água sanitária com 5L de água, como se pode observar na figura 6-A, sendo elas reservadas por 15 minutos.



**Figura 6:** A) Esterilização de componentes e B) Montagem dos componentes



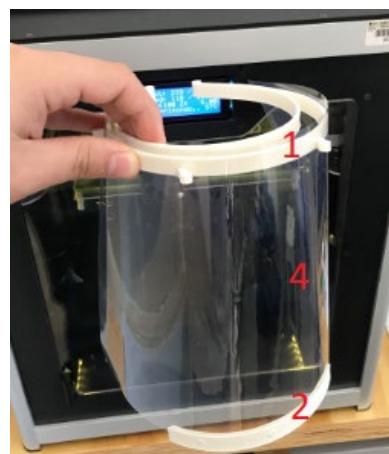
**Fonte:** Elaborado pelos autores (2020).

Posteriormente, aguardou-se, por cerca de 10 minutos, a secagem e, então, realizou-se a montagem dos protetores faciais conforme se pode visualizar na figura 6-B. Os componentes utilizados foram:

1. Parte superior - faixa para a cabeça;
2. Parte inferior – queixo;
3. Faixa elástica;
4. Folha de acetato.

Após o encaixe da folha de acetato perfurada na parte superior, montou-se a parte inferior do escudo. Com o escudo pronto, posicionou-se o elástico nas extremidades da máscara como segue na figura 7. A seguir, embalaram-se e armazenaram-se as máscaras para o ato de entrega.

**Figura 7:** Protetor facial



**Fonte:** Elaborado pelos autores (2020).



### ENTREGA DAS MÁSCARAS

No dia 09/04/2020, entregou-se o total de 95 máscaras; dessas, 28 ao Hospital Maicé (ilustrado na Figura 8), 15 ao Corpo de Bombeiros, 10 ao Centro de Triagem, 10 ao laboratório central, 32 a UPA (Unidade de pronto atendimento) e 10 para outras demandas solicitadas.

**Figura 8:** Entrega das Máscaras



**Fonte:** Caçador Online (2020).

### RESULTADOS

Devido às alterações realizadas no modelo inicial, obtiveram-se as seguintes melhorias: redução do tempo de processamento e da quantidade de material utilizado, resultando em uma melhor relação entre custo e benefício, propiciando condições para uma eventual produção em maior escala a fim de suprir as demandas por máscaras.

### TEMPOS DE FABRICAÇÃO

A Tabela 2 ilustra os resultados obtidos através das modificações feitas. Na parte superior, apresenta-se o modelo RC1 da empresa *Prusa Research*, cujo tempo de processamento é de 144 minutos. Já, quanto ao modelo atual, o tempo de processamento foi de 88 minutos, ou seja, uma redução de 39%. Em um dia de processo, considerando que o mesmo tenha oito horas, o modelo atual produziria, em média, 10 peças, enquanto o anterior (RC1) produziria cerca de seis peças por dia.



Tabela 2: Dados de processamento

Modelo (parte superior)	Quantidade (peças)	Tempo de Processamento (em minutos)	Material Utilizado (em gramas)
RC1	2	144	44.10
Atual	2	88	33.37

**Fonte:** Elaborado pelos autores (2020).

A parte superior e inferior foram impressas separadamente, sendo o tempo de impressão gasto de 12 minutos para produzir uma peça da parte inferior (queixo). Para essa peça, não se propuseram modificações no modelo original.

### QUANTIDADE DE MATERIAL UTILIZADO (PESO DO MATERIAL E QUANTIDADE USADA)

Utilizou-se, como matéria-prima, o ABS (Acrilonitrila butadieno estireno), que é uma resina termoplástica derivada do petróleo. Usaram-se, aproximadamente, 44.10g de material para a impressão do modelo RC1; já para a fabricação do modelo atual, consumiram-se perto de 33.37g, o que proporcionou um ganho de cerca de 10.73g para cada duas peças produzidas, resultando em uma redução de 24,33% de insumo utilizado. A parte inferior (queixo) utilizou 4.34g.

### CUSTO X BENEFÍCIO

O custo médio do filamento utilizado (ABS) gira em torno de R\$90,00/Kg. Para a produção de um único protetor facial, consumiram-se cerca de 37.71g de material, totalizando um custo de aproximadamente R\$3,39 de filamento, sendo R\$ 3,00 para a parte superior e R\$ 0,39 para a parte inferior. As folhas de acetato transparente foram adquiridas pelo preço unitário de R\$ 0,80. Os custos totais somaram R\$ 4,19.

Enfatiza-se que a margem de contribuição seria alta se o objetivo fosse o da comercialização, o que torna o modelo uma opção mais promissora para a indústria. Como o foco do trabalho é o atendimento à pandemia, e diante da escassez de recursos em qualquer sistema produtivo, o custo variável e o tempo de processamento mais baixo permitem que se atenda ou que se esteja pronto para atender mais pessoas.



### CONCLUSÃO

Com o presente projeto, pôde-se concluir que a tecnologia de manufatura aditiva tem se mostrado como um método de grande importância para diversas aplicações em múltiplas áreas, atuando como um dos pilares da indústria 4.0 por meio de produtos com alta inovação e tecnologia.

O desenvolvimento do projeto proporcionou um maior conhecimento sobre a manufatura aditiva e a impressora 3D, além de permitir, aos estudantes envolvidos, vivenciar, na prática, desde a concepção de um produto até seu destino final. Nele, possibilitou-se a aplicação de conhecimentos adquiridos ao longo do curso de Engenharia de Produção e integrá-los a uma demanda atual da comunidade, evidenciada através da falta de equipamentos hospitalares, principalmente os equipamentos de proteção devido à pandemia do coronavírus.

No projeto, apresentou-se o processo de planejamento e de fabricação de protetores faciais através da impressão 3D. De acordo com os parâmetros de impressão, o modelo se apresentou com um baixo custo de produção e uma grande economia de matéria-prima, o que configurou uma melhoria considerável do processo. Por meio do *feedback* dos usuários, constatou-se que o modelo desenvolvido cumpriu o papel para qual foi elaborado e poderá servir de base para estudos futuros.

A extensão é um dos pilares que norteiam as universidades federais e que une os saberes desenvolvidos dentro da instituição, realizando a aplicação desses na comunidade. O aprendizado adquirido ao longo do projeto é imensurável e possibilitou apoiar a comunidade num momento de calamidade pública.

### AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer ao IFSC – Instituto Federal de Santa Catarina, que disponibilizou os laboratórios de processamento e todos os materiais para a realização do projeto.

### REFERÊNCIAS

AVILA, L. C. D. et al. **IMPRESSÃO 3D E A POSSIBILIDADE DE PLANEJAMENTO E CONCEPÇÃO DE PRODUTOS INOVADORES E COM CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICA**. ABEPROM: Associação Brasileira de Engenharia de Produção, JOINVILLE-SC, v. 1, n. 1, p. 1-17, out./2017. Acesso em: 31 mar. 20

BUMGARNER, B. **Getting started with a 3D printer**. Make. P. 12-16, 2003.

CAÇADOR ONLINE. **Maicé recebe protetores faciais produzidos por alunos do IFSC**. Disponível em:



<https://www.cacador.net/noticias/geral/2020/04/09/epis-maice-recebe-protetores-faciais-produzidos-por-alunos-do-ifsc-47975?fbclid=3DIwAR1fMdZAvOPPJwEOJ8cP0TpDF31xqrs26MqRznYfqYEilaltWv3iKVfkZ0k&sa=D&ust=1586559780842000&usg=AFQjCNELvl0-y5MILXOF0E7HdYGIwaskRQ>. Acesso em: 9 abr. 2020.

MONZÓN, M. D. et al. **Standardization in additive manufacturing: activities carried out by international organizations and projects.** International Journal of Advanced Manufacturing Technology, v. 76, n. 5-8, p. 1111-1121, 2014.

OLIVEIRA, E. L. D. et al. **ESTUDO DA RESISTÊNCIA MECÂNICA NOS PROTOTIPOS FABRICADOS ATRAVES DO PROCESSO FDM.** ABEPROM: Associação Brasileira de Engenharia de Produção, MACEIÓ-AL, v. 1, n. 1, p. 1-15, out./2019. Acesso em: 23 mar. 2020.

OLIVEIRA, J. L. D. L; PAGGI, R. A. **AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS DE PROCESSAMENTO NA QUALIDADE DIMENSIONAL DE PEÇAS OBTIDAS PELA TÉCNICA DE MODELAGEM POR FUSÃO E DEPOSIÇÃO (FDM) USANDO MATERIAL BIODEGRADÁVEL A BASE DE CELULOSE:** . CBPOL: Congresso Brasileiro de Polímeros, BENTO GONÇALVES, v. 1, n. 1, p. 1-6, out./2019. Acesso em: 27 mar. 2020.

PRUSA PRINTERS. **Prusa Face Shield.** Disponível em: <https://www.prusaprinters.org/prints/25857-prusa-face-shield>. Acesso em: 20 mar. 2020.