

SARS-COV-2: COMPREENSÕES GERAIS

ORGANIZADOR:

LIGA ACADÊMICA DE BIOQUÍMICA (LAB)

AUTORES:

DAVID DE OLIVEIRA MEDEIROS

HÉLIDA MARAVILHA DANTAS E SOUSA ALMEIDA

LUIS FELIPE BELTRÃO MARQUEZE

LUIZ GABRIEL ATANÁSIO DIAS

MARIA LARYSSA MONTE DA SILVEIRA

SAMIRA MARIA BELARMINO DA SILVA

AUTORES:

DR. EDER ALMEIDA FREIRE

DRa. PHD LETÍCIA CARVALHO BENITEZ

DRa. RAFAELLE CAVALCANTE DE LIRA

Ma. RAQUEL FRAGOSO PEREIRA CALVALCANTI



LAB



Editora
IDEIA

1ª EDIÇÃO | E-BOOK

Capa: Hianne Maravilha Dantas e Sousa Almeida

LAB, Liga Acadêmica de Bioquímica (ORG.). **SARS-CoV-2:** compreensões gerais. Cajazeiras – PB: IDEIA – Inst. De Desen. Educ. Interd. e Aprendizagem, 2021.

ISBN: 978-65-88798-11-9

1. Covid-19. 2. Infecção. 3. Bioquímica. 4. Microbiologia. 5. Coronavírus. I.
Liga Acadêmica de Bioquímica – LAB.

CDD. 610. 616.2



Reservados todos os direitos de publicação à
IDEIA – Inst. de Desen. Educ. Interd. e Aprendizagem
Rua Tenente Arsênio, 420 – Centro
Cajazeiras – PB CEP 58.900-000
www.editoraideiacz.com.br

É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte, sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia, distribuição na Web e outros), sem permissão expressa da Editora ou citação adequada da fonte.

O conteúdo e dados apresentados na obra são de inteira responsabilidade dos seus autores.

AUTORES

David de Oliveira Medeiros

Licenciando em Ciências Biológicas. Universidade Federal de Campina Grande, do Centro de Formação de Professores, Cajazeiras-PB. Membro da Liga Acadêmica de Bioquímica

Eder Almeida Freire

Doutor em Bioquímica. Professor Adjunto da Universidade Federal de Campina Grande, do Centro de Formação de Professores, Cajazeiras-PB. Coordenador da Liga Acadêmica de Bioquímica.

Hélida Maravilha Dantas e Sousa Almeida

Bacharelanda em Enfermagem. Universidade Federal de Campina Grande, do Centro de Formação de Professores, Cajazeiras-PB. Membro da Liga Acadêmica de Bioquímica

Letícia Carvalho Benitez

PhD em Fisiologia Vegetal. Professora Adjunta da Universidade Federal de Campina Grande, do Centro de Formação de Professores, Cajazeiras-PB. Orientadora da Liga Acadêmica de Bioquímica.

Luis Felipe Beltrão Marqueze

Bacharelando em Nutrição. Mestrando em Ciências da Saúde. Pontifícia Universidade Católica, Curitiba-PR. Membro da Liga Acadêmica de Bioquímica

Luiz Gabriel Atanásio Dias

Bacharelando em Enfermagem. Universidade Federal de Campina Grande, do Centro de Formação de Professores, Cajazeiras-PB. Membro da Liga Acadêmica de Bioquímica

Maria Laryssa Monte Da Silveira

Bacharelanda em Enfermagem. Universidade Federal de Campina Grande, do Centro de Formação de Professores, Cajazeiras-PB. Membro da Liga Acadêmica de Bioquímica.

Rafaelle Cavalcante Lira

Doutora em Fisiopatologia Clínica e Experimental. Professora Adjunto da Universidade Federal de Campina Grande, do Centro de Formação de Professores, Cajazeiras-PB. Orientadora da Liga Acadêmica de Bioquímica.

Raquel Fragoso Pereira Cavalcanti

Mestre em Farmacologia. Farmacêutica do Laboratório de Imunofarmacologia, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa-PB. Coordenadora da Liga Acadêmica de Bioquímica.

Samira Maria Belarmino da Silva

Bacharelanda em Farmácia. Universidade Federal de Campina Grande, do Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB. Membro da Liga Acadêmica de Bioquímica



*A ciência e a vida cotidiana não podem
e não devem ser separadas.*

Rosalind Elsie Franklin



SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	6
PARTE 1: HISTÓRIA E CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DO VÍRUS	7
1 COMO SURTIU O VÍRUS?	8
2 MORFOLOGIA DO CORONAVÍRUS.....	10
3 TEMPO DE SOBREVIVÊNCIA DO SARS-COV-2 EM SUPERFÍCIES	13
4 DIAGNÓSTICO DO NOVO CORONAVÍRUS.....	16
PARTE 2: PRINCIPAIS PONTOS EM FISIOPATOLOGIA IDENTIFICADOS	19
5 INFLUÊNCIA DA COVID-19 SOBRE CÉLULAS PULMONARES.....	20
6 DISBIOSE E COVID-19	22
7 SISTEMA ABO E SUA RELAÇÃO COM A COVID-19.....	25
8 RELAÇÃO CORONAVÍRUS E HEMOGLOBINA.....	28
9 ANTICORPOS E RESPOSTA CELULAR FRENTE À COVID-19.....	31
10 DIABETES E HAS: AGRAVANTES PARA A COVID-19	33
11 COVID-19 DIANTE SISTEMA NEUROLÓGICO.....	36
12 SISTEMA NERVOSO X COVID-19.....	38
13 ACE2 E ESPERMATOGÊNESE SOB A ÓPTICA DO NOVO VÍRUS.....	40
PARTE 3: PREVENÇÃO E TRATAMENTO: O QUE JÁ SABEMOS?	42
14 COVID-19: ÁLCOOL GEL X ÁGUA E SABÃO	43
15 AUSÊNCIA DE ÁLCOOL 70%: COMO DESINFECTAR OBJETOS?	45
16 ALGUMAS CONSIDERAÇÕES SOBRE A CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA.....	47
17 IVERMECTINA X COVID-19.....	50
18 ANTICOAGULANTE É UMA ALTERNATIVA CONTRA A INFECÇÃO PELO NOVO CORONAVÍRUS?.....	52
19 TERAPIA COM PLASMA	55
20 DEXAMETASONA: ALTERNATIVA MEDICAMENTOSA CONTRA O NOVO CORONAVÍRUS?	57
21 A FITOTERAPIA NA PANDEMIA DA COVID-19	59
22 POTENCIAL DOS METABÓLITOS SECUNDÁRIOS CONTRA O SARS-COV-2.....	61
23 POTENCIAL FARMACOLÓGICO DA FAMÍLIA <i>MORINGACEAE</i>	64
24 CARACTERÍSTICAS DAS PRINCIPAIS VACINAS EM ESTUDO CONTRA O CORONAVÍRUS	67



APRESENTAÇÃO

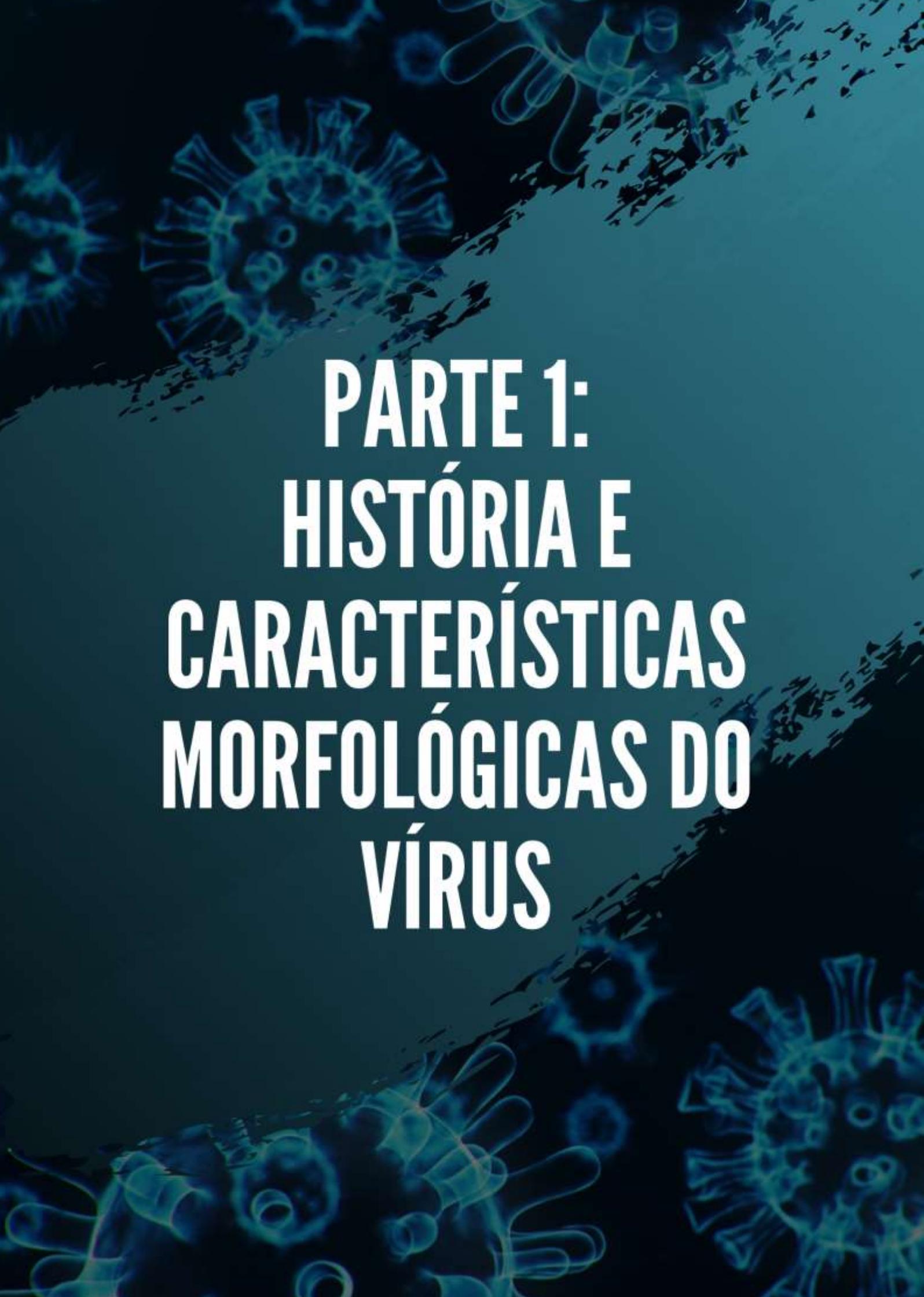
Os Coronavírus é um grupo de vírus que apresenta um material genético em seu interior protegido por um envelope proteico. No final de 2019, foi descoberto um novo vírus desse grupo na cidade de Wuhan, na China. O vírus foi identificado como SARS-CoV-2 e a doença provocada por ele ficou conhecida por COVID-19, do inglês *Corona Virus Disease*. Em março de 2020, a Organização Mundial da Saúde caracterizou essa infecção como pandemia, devido à alta frequência de casos notificados em vários países do mundo.

Desde então, o impacto global da pandemia impulsionou cientistas a realizarem pesquisas com enfoque nesse vírus e na sua infecção, para fornecer aos profissionais de saúde e a população esclarecimentos pertinentes e meios de condutas para prevenção e proteção individual e coletiva diante desse emergente cenário. A Liga Acadêmica de Bioquímica (LAB), pertencente a Universidade Federal de Campina Grande, do Centro de Formação de Professores (UFCG-CFP) por meio da rede social Instagram, vem divulgando produções textuais científicas no contexto da COVID-19, objetivando informar e romper com a barreira presente entre a população geral e a ciência.

Essa ação é exaltada diante do contexto de frequentes notícias falsas e sem embasamento científico que são veiculadas nos meios digitais. Tal realidade põe em risco medidas de proteção à população, já que informam alternativas inverídicas de cuidados e curas, deixando em segundo plano as medidas preconizadas por pesquisadores e equipes de saúde. Dado esse quadro agravante ao bem-estar social, os integrantes da LAB viabilizaram neste documento todos os textos que já foram disponibilizados no perfil *@labufcgcz*, assim como material inédito, vislumbrando colaborar com a divulgação científica para a população em geral.

Hélida Maravilha Dantas e Sousa Almeida

Mestra Raquel Fragoso Pereira Cavalcanti

The background of the slide is a dark blue gradient with a microscopic theme. It features several glowing, semi-transparent blue virus particles, some with distinct surface spikes or capsids. Interspersed among these are various cellular or sub-cellular structures, including what appear to be membranes, filaments, and possibly organelles, all rendered in a similar glowing blue hue. The overall effect is a complex, layered biological scene.

PARTE 1: HISTÓRIA E CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DO VÍRUS

1 COMO SURTIU O VÍRUS?

Luis Felipe Marqueze
Dr. Eder Almeida Freire

O SARS-CoV2, vírus causador da doença COVID-19 e inicialmente zoonótico, possui RNA de simples fita e é um Betacoronavirus, do sub-gênero Sarbecovirus e subfamília Orthocoronavirinae. Essa sub-família inclui o SARS-CoV e o MERS-CoV (Síndrome respiratória do Oriente Médio) além do vírus tipo SARS de morcegos bat:bat-SL-CoVZC45 e bat-SL-CoVZXC21.

O primeiro relato e caso oficial de COVID-19 é datado de 12 dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, China. Entretanto, pesquisas inferem que já em 1º de dezembro havia ao menos um caso clínico que relatava os sintomas. Após esse processo especulativo, em um curto período, iniciou-se o interesse científico nessa suposta “pneumonia” sendo, em 26 de dezembro, publicado o primeiro artigo científico sobre a doença, após o internamento de um paciente de 41 anos no hospital central de Wuhan.

Em 31 de dezembro de 2019, o Escritório de Países da OMS (Organização Mundial da Saúde) da China foi informado de um aumento repentino nos casos de pneumonia na cidade de Wuhan, província de Hubei. Até o dia 5 de janeiro de 2020, um total de 44 pacientes, sendo 11 gravemente doentes, foram atribuídos a um patógeno não identificado, porém, dois dias depois, a OMS anunciou que havia identificado um novo Coronavírus. Em 13 de janeiro, o primeiro caso fora relatado além das fronteiras da China, sendo identificado na Tailândia. Até o final do mês, a OMS registrou 7.818 casos em todo o mundo, afetando 18 países e com 170 mortes na China.

Em 30 de janeiro a OMS declara estado de calamidade de saúde pública mundial e, em seguida, estado de pandemia. Devido à rápida propagação viral e à urgência quanto às medidas sanitárias a serem tomadas, o universo científico se voltou com todas as forças para a descrição das características centrais dessa doença. Atualmente são mais de 80.000 artigos publicados em menos de um ano do início da doença, existindo diversas vacinas em fase final de testes clínicos, com todos os processos realizados em tempo recorde.

Apesar de atualmente termos conhecimento e evidências que suportem o impacto e vias de contaminação, que são globais, o genoma viral foi primeiro descoberto em fluido broncoaveolar pela sua similaridade genética a outros vírus, como SARS-CoV1 e MERS. De

início o vírus havia recebido a denominação de WHCV, logo em seguida, 2019-NCOV e, finalmente, o que se mantém até a atualidade, o Sars-CoV-2. A sociedade sofreu com diversas teorias conspiratórias embasadas em fontes não confiáveis sobre a etiologia viral, provocando certa resistência em parcela da população frente às descobertas científicas. O fato evidenciado, oficialmente declarado pela OMS, é de que o genoma viral possui semelhança a um encontrado em mamíferos selvagens (morcegos – *Rhinolophus sinicus*, pangolin chinês – *Manis pentadactyla*) e mais recentemente identificado em visom (*Mustela vison*), estes que possuíam comercialização para consumo no mercado de Humanam, China.

A transmissão, por consequência, pode ter iniciado de forma zoonótica, mas a propagação ocorre humano-humano. O fato é que as condições sanitárias em diversos locais da China demonstram alta precariedade e, devido à baixa condição da maioria da população, combinada aos altos preços, fez com que diversos chineses tivessem de buscar fontes diferentes para compor sua mesa. Ao que tudo indica, o consumo da carne de pangolim se justifica devido possuir propriedades de cura, segundo a medicina milenar chinesa. Estima-se que o surto não contido pelos órgãos sanitários da saúde chinesa atingiu um número pequeno de pessoas em dezembro de 2019, não ultrapassando 100 pacientes. Mas, entende-se que o cunho político e má gestão favoreceram a propagação do vírus e contribuíram com o atual cenário pandêmico.

Após um ano, a COVID 19 atingiu 188 países contando com cerca de 73.000.000 de casos e 1.700.000 mortes. Esses dados mostram que o número de pacientes infectados com SARS-CoV-2 é incomparável ao número de infectado pelo surgimento do SARS-CoV em 2002-03 (8.098) e MERS-CoV em 2012 (2.254) e, o cenário se justifica pelas fracas políticas de contenção, podendo se tornar ainda pior, quando ponderado as novas variantes do vírus responsável pela Covid-19.

REFERENCIAS

GUO, G. et al. New Insights of Emerging SARS-CoV-2: Epidemiology, Etiology, Clinical Features, Clinical Treatment, and Prevention. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 8, n. May, p. 1–22, 2020.

MACHHI, J. et al. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. **Journal of Neuroimmune Pharmacology**, v. 15, n. 3, p. 359–386, 2020.

VAN DAMME, W. et al. The COVID-19 pandemic: Diverse contexts; Different epidemics - How and why? **BMJ Global Health**, v. 5, n. 7, p. 1–16, 2020.

GRUBER, Arthur. Covid-19: o que se sabe sobre a origem da doença. **Jornal da USP**, São Paulo, p. S/N, 14 abr. 2020. Disponível em: <https://jornal.usp.br/artigos/covid2-o-que-se-sabe-sobre-a-origem-da-doenca/>. Acesso em: 14 dez. 2020.

2 MORFOLOGIA DO CORONAVÍRUS

Samira Maria Belarmino da Silva

M.a. Raquel Fragoso Pereira Cavalcanti

Os coronavírus são vírus com alto grau de virulência que acometem animais e seres humanos, pertencem à família *Coronaviridae*, ordem *Nidovirales* e podem ainda pertencer ao gênero *Coronavirus* ou *Torovirus*. Além disso, podem ser divididos em duas subfamílias, sendo elas a *Orthocoronaviridae* e *Toronovirinae*. Ainda, em relação a primeira subfamília mencionada apresenta quatro gêneros distintos que podem causar diferentes patologias, sendo eles: *alfacoronavírus*, *gamacoronavírus*, *deltacoronavírus* e *betacoronavírus* (DE FARMÁCIA, 2020)

É válido ressaltar que tanto o SARS-CoV, responsável pela Síndrome Respiratória Aguda Grave em 2002; quanto o SARS-CoV-2, responsável pela Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 em 2019, e o MERS-CoV, responsável pela Síndrome Respiratória do Oriente Médio em 2012, pertencem ao gênero *betacoronavírus*. Existem sete espécies que podem infectar humanos, entretanto essas três citadas são capazes de causar doenças graves como indica as terminologias (DE FARMÁCIA, 2020)

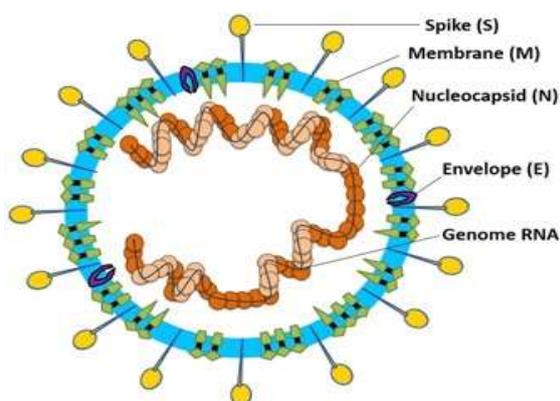
Ainda, de acordo com estudos filogenéticos o SARS-CoV-2 partilha 88% da sequência de nucleotídeos com o coronavírus semelhante a SARS encontrado em morcegos e seu material genético apresenta 79% de semelhança com o SARS-CoV. Apesar de estar associado ao SARS-CoV, não está intimamente ligado ao MERS, no qual essa porcentagem cai para 50% (ASHOUR *et al.*, 2020). O MERS-CoV tem como alvo o catalisador dipeptidil peptidase 4 (DPP4) enquanto que o SARS-CoV e SARS-CoV-2 a enzima conversora de angiotensina e (ECA-2) para infectar o organismo dos indivíduos (SALEH *et al.*, 2020).

De modo geral, a estrutura viral é composta de uma capa proteica chamada capsídeo, que pode envolver o DNA (ácido desoxirribonucleico) ou RNA (ácido ribonucleico), envelope e o nucleocapsídeo que envolve o capsídeo e o material genético. Em relação ao SARS-CoV-2 (Coronavírus-2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave) de particular interesse clínico, possui envelope viral composto por dupla

camada de lipídeos e cerca de 29 tipos de proteínas estruturais (GÓES, 2012). Além disso, é composto por uma molécula de RNA positivo, sendo essa assim chamada devido sua ordem de leitura por componentes celulares, sendo descrita como RNA mensageiro visto que impulsiona a produção de proteínas virais. É importante ressaltar que a família *Coronaviridae* possui o maior genoma entre os vírus de RNA. Além disso, possui elevado grau de mutação e recombinação o que permite atingir inúmeros hospedeiros (HU *et al*, 2020)

Sua morfologia tem principalmente caráter esférico com diâmetro entre 60 a 140 nanômetros, entretanto devido sua estrutura, pode variar (GÓES,2012). Nesse sentido, seu envelope viral apresenta proteínas como a glicoproteína S ou também chamada proteína *Spike*, a glicoproteína N que forma o nucleocapsídeo e é responsável por regular o processo de replicação do vírus, a glicoproteína M que interage com as glicoproteínas anteriormente citadas e está em maior quantidade que as demais, e a proteína do envelope (E) que auxilia no processo inicial de síntese e liberação do vírus (LI *et al.*,2020) como indica a figura 1.

Figura 1: Representação estrutural do SARS-COV-2



Fonte: LI, Geng *et al.*, 2020.

A proteína *Spike* é responsável pela fisiopatologia da COVID-19. Ela apresenta projeções em formato de espinho e confere ao SARS-CoV-2 aspectos semelhantes a um de uma coroa solar o que também tem influência no nome coronavírus. Nessa perspectiva, ao se ligar à enzima conversora de angiotensina-2 (ECA-2) que está expressa nas células do coração, pulmão, rins e intestino delgado do hospedeiro, promove a fusão com a membrana celular e assim o vírus penetra nas células do indivíduo, insere seu material genético e inicia seu processo de replicação (ASHOUR *et al.*,2020)

A ligação do SARS-CoV-2 a ECA-2 ocorre por meio da protease serina transmembrana tipo 2 (TMPRSS2). A proteína *Spike* e a TMPRSS2 são fundamentais para que o vírus infecte a célula e estão expressas em maior quantidade no tecido pulmonar, além de células glandulares no esôfago (SALEH *et al.*, 2020)

REFERÊNCIAS

- ASHOUR, H. M *et al.* Insights into the Recent 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) in Light of Past Human Coronavirus Outbreaks. **Pathogens**, v. 9, n. 3, p. 186, 2020. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32143502/>>. Acesso em: 5 dez. 2020
- DE FARMÁCIA, Conselho Regional do Estado de São Paulo. **Manual de Orientação ao Farmacêutico: COVID-19**. São Paulo: Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo, 2020. E-book. Disponível em: < http://www.crfsp.org.br/images/arquivos/Manual_orientacao.pdf>. Acesso em: 5 dez. 2020.
- GÓES, Luiz Gustavo Bentim. **Caracterização molecular de coronavírus humano-HCoV, circulantes no município de São Paulo, São Paulo, Brasil**. Tese (Doutorado em Biotecnologia) - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012. Disponível em: < <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/87/87131/tde-26112012-094603/pt-br.php>>. Acesso em: 5 dez. 2020.
- HU, Ben *et al.* Características do SARS-CoV-2 e COVID-19. **Nature Reviews Microbiology**, p. 1-14, 2020. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33024307/>>. Acesso em: 7 dez. 2020.
- LI, Geng *et al.* Coronavirus infections and immune responses. **Journal of medical virology**, v. 92, n. 4, p. 424-432, 2020. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31981224/>>. Acesso em: 7 dez. 2020.
- SALEH, Jumana *et al.* Mitochondria and microbiota dysfunction in COVID-19 pathogenesis. **Mitochondrion**, v. 54, n. 1-7, 2020. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567724920301380>>. Acesso em: 7 dez. 2020.

3 TEMPO DE SOBREVIVÊNCIA DO SARS-COV-2 EM SUPERFÍCIES

Maria Laryssa Monte da Silveira

Me. Raquel Fragoso Pereira Cavalcanti

Dr. Eder Almeida Freire

Em ambientes públicos observa-se que uma medida comum no cotidiano da população mundial é evitar abrir portas com as mãos, passageiros de metrô não tocar em barras e pessoas sempre fazer a limpeza diária de computadores, por exemplo. Nos locais em que o coronavírus tem atingido em maior escala a população é comum observar também trabalhadores com roupas de proteção individual pulverizando as avenidas e outros locais públicos.

Assim como muitos vírus respiratórios, como o da gripe por exemplo, o SARS-CoV-2, agente etiológico da COVID-19, pode se disseminar por meio de minúsculas gotículas de saliva ou secreções nasais de indivíduos contaminados no momento de um espirro ou tosse. Essas partículas aderem em outras pessoas, roupas e superfícies que estão no ambiente onde a pessoa infectada se encontra, permanecendo até mesmo no ar.

Foi evidenciado também que esse vírus pode estar nas fezes. Com isso, se faz necessário a importância de lavar bem as mãos após utilizar a toalete, sendo um dos fatores de risco para aqueles que não costumam ter essa prática, pois pode contaminar qualquer superfície que seja tocada.

Em um estudo publicado pela The New England Journal of Medicina (2020) foram apresentadas cinco superfícies ambientais às quais o vírus pode estar aderido em diferentes horas. Esse vírus pode estar na forma de aerossol, ou seja, em microgotículas no ar em locais fechados, nas superfícies como plásticos, aço inoxidável, cobre e papelão. Neste experimento, foi avaliada a estabilidade do SARS-COV-2, que é o tempo necessário para o vírus permanecer íntegro, estando em condições que seja capaz de infectar. Assim, foi visto que o SARS-COV-2 permaneceu viável em aerossóis durante toda a duração do experimento que atingiu

3 horas. No Plástico e no aço inoxidável, o SARS-CoV-2 foi mais estável do que no cobre e papelão, foram detectados em até 72 horas (3 dias) após a aplicação nessas superfícies. No cobre, nenhum SARS-CoV-2 viável foi medido após 4 horas.

No papelão, nenhum SARS-CoV-2 viável foi medido após 24 horas (1 dia). Ao longo dos experimentos, esse estudo registrou a evolução da meia-vida. Esse termo meia-vida diz se refere ao tempo necessário para que a quantidade de um vírus caia pela metade em uma determinada superfície. Ao longo do tempo, as partículas do vírus caem cada vez mais, até ele perder a capacidade de infectar. De 5 a 6 horas é o tempo estimado para a meia-vida do novo coronavírus em contato com o aço inoxidável e de 6 a 8 horas no plástico, por exemplo.

No estudo de Kampf *et al* (2020) os resultados obtidos evidenciaram outras superfícies nas quais o vírus pode permanecer por algumas horas e até dias. São elas: alumínio (2-8h); metal (5 dias); madeira (4 dias); papel (5 dias); vidro (5 dias); luva (látex) (8h); avental descartável (2 dias); cerâmica (5 dias).

Ainda não foi esclarecido como ocorre esses diferentes comportamentos do Sars-Cov-2 nas superfícies, segundo Camila Malta Romano, pesquisadora do Hospital das Clínicas e do Instituto de Medicina Tropical da USP (Universidade de São Paulo). Entretanto, comportamentos semelhantes são vistos em outros vírus, inclusive o da gripe. Segundo essa pesquisadora alguns metais, por exemplo o cobre, podem apresentar função bactericida e virucida. Dessa forma a sobrevivência de microrganismos nesse tipo de superfície é em geral pequena. A sobrevivência maior no plástico e aço pode estar relacionada à baixa viabilidade do vírus em superfícies porosas em geral (como o papelão) e mais alta nas não porosas.

Por fim, diante do que foi exposto, é válido salientar sempre a importância da limpeza de superfícies em locais públicos que podem ser realizadas com álcool gel, substância ideal para manter objetos como telefones e maçanetas livres de microrganismos, em especial o vírus da COVID-19. Ainda, no interior dos ambientes, é ideal o uso de produtos como as misturas com água sanitária para desinfetar as superfícies. Além de tudo que foi mencionado, é de total importância manter o hábito da higienização das mãos com sabão e água constantemente, para evitar a

disseminação do vírus pelas superfícies, assim como o álcool gel é outra alternativa a se utilizar caso o sabão e a água não estejam disponíveis para o uso.

REFERÊNCIAS

VAN DOREMALEN, N. et al. Aerosol and surface stability of HCoV-19 (SARS-CoV-2) compared to SARS-CoV-1. medRxiv. 2020. Post online Mar 13. DOI, v. 10, n.2020.03, p. 09.20033217.

Link para matéria: <https://www.nexojournal.com.br/expresso/2020/03/20/O-estudo-sobre-a-vida-do-coronav%C3%ADrus-em-diferentes-materiais>

KAMPF, G. et al. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and its inactivation with biocidal agents. Journal of Hospital Infection, 2020.

4 DIAGNÓSTICO DO NOVO CORONAVÍRUS

Luiz Gabriel Atanásio Dias

Dra. Rafaelle Cavalcante de Lira

Boa parte das infecções causadas pelo novo vírus possuem manifestação semelhante a uma gripe comum. No entanto, podem evoluir a quadros clínicos graves, especialmente quando considerados os grupos de riscos, que são os idosos, as crianças e pessoas que possuam doenças crônicas como a diabetes, a HAS (Hipertensão Arterial Sistêmica), distúrbios pulmonares e doenças cardiovasculares, causando sérios danos ao sistema respiratório podendo levar à morte. Portanto, o diagnóstico é parte primordial para o combate do Covid-19, pois, com a descoberta precoce da doença em um paciente, principalmente se este fizer parte do grupo de risco, é possível tratá-lo com o intuito de impedir o quadro agudo da doença, a dificuldade respiratória. Para isso, existem três formas para diagnosticar a COVID-19, o diagnóstico clínico, o laboratorial e o diferencial.

O diagnóstico clínico é pautado na triagem e nas manifestações clínicas relatadas pelo paciente durante o atendimento e possui um amplo espectro, variando de um simples resfriado até uma pneumonia severa. Sendo assim, os principais sintomas percebidos em pacientes portadores da COVID-19 são: febre (a partir de 37,5°C), tosse seca e a falta de ar. Além disso, ainda podem ser observados outros sintomas como: dores musculares, dor de cabeça, dor de garganta e vômitos. É importante também saber o histórico de viagens e o possível contato com pessoas infectadas com o novo Coronavírus. Portanto, o atendimento clínico é parte essencial para a diagnose da doença. O diagnóstico diferencial é realizado quando os sintomas apresentados são similares à sintomatologia de outros tipos de doenças do trato respiratório. O Coronavírus pode, por exemplo, causar uma síndrome gripal semelhante àquela provocada pelo Influenza. Portanto, é realizado o exame pesquisando a existência de material genético do Influenza ou de outros vírus do sistema respiratório naquele paciente, para poder descartar, ou não, a COVID-19.

O diagnóstico laboratorial é utilizado para identificar a presença do vírus no organismo humano, sendo de extrema importância sua realização. A técnica utilizada

para a realização do diagnóstico é a de RT-PCR (Real-Time Polymerase Chain Reaction), que é traduzido como Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real. Através dessa técnica é possível observar o sequenciamento parcial ou total do genoma viral em tempo real. Para a realização do exame é preciso haver a coleta de materiais respiratórios do paciente, podendo ocorrer através da indução de escarro. Posteriormente ocorre o envio dessa amostra para os laboratórios de referência como os Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACEN) e os centros nacionais de Influenza, para o caso do diagnóstico diferencial.

A utilização da técnica de RT-PCR é desenvolvida em três etapas, primeiro ocorre a desnaturação e separação da fita molde de material genético, podendo ser DNA ou RNA (no caso da COVID-19, RNA) logo após a separação da fita, primers iniciadores se ligam às porções complementares das fitas separadas, para iniciar a replicação do material genético e, ao final, tem-se a extensão e duplicação do material genético em questão. Com isso, várias cópias do genoma são produzidas para a realização de vários testes. Concomitantemente, são adicionadas sondas fluorescentes à PCR que permitem monitorar o material genético, especificamente, os marcadores genéticos da infecção.

Conforme aumenta a quantidade de genoma viral na PCR, o nível de fluorescência, emitida pela molécula repórter em reação ao marcador genético também aumenta. Esta técnica é capaz de detectar pequenos fragmentos de moléculas do patógeno e quantificar o produto final com precisão. Portanto, se torna indispensável o uso dessa técnica quando são manifestados os sintomas clínicos no paciente para detectar a presença do patógeno no organismo e confirmar ou descartar o diagnóstico da COVID-19. Vale salientar que esse tipo de teste para que ocorra o diagnóstico laboratorial, no Brasil, só está sendo realizado em pacientes internados com sintomas graves da doença.

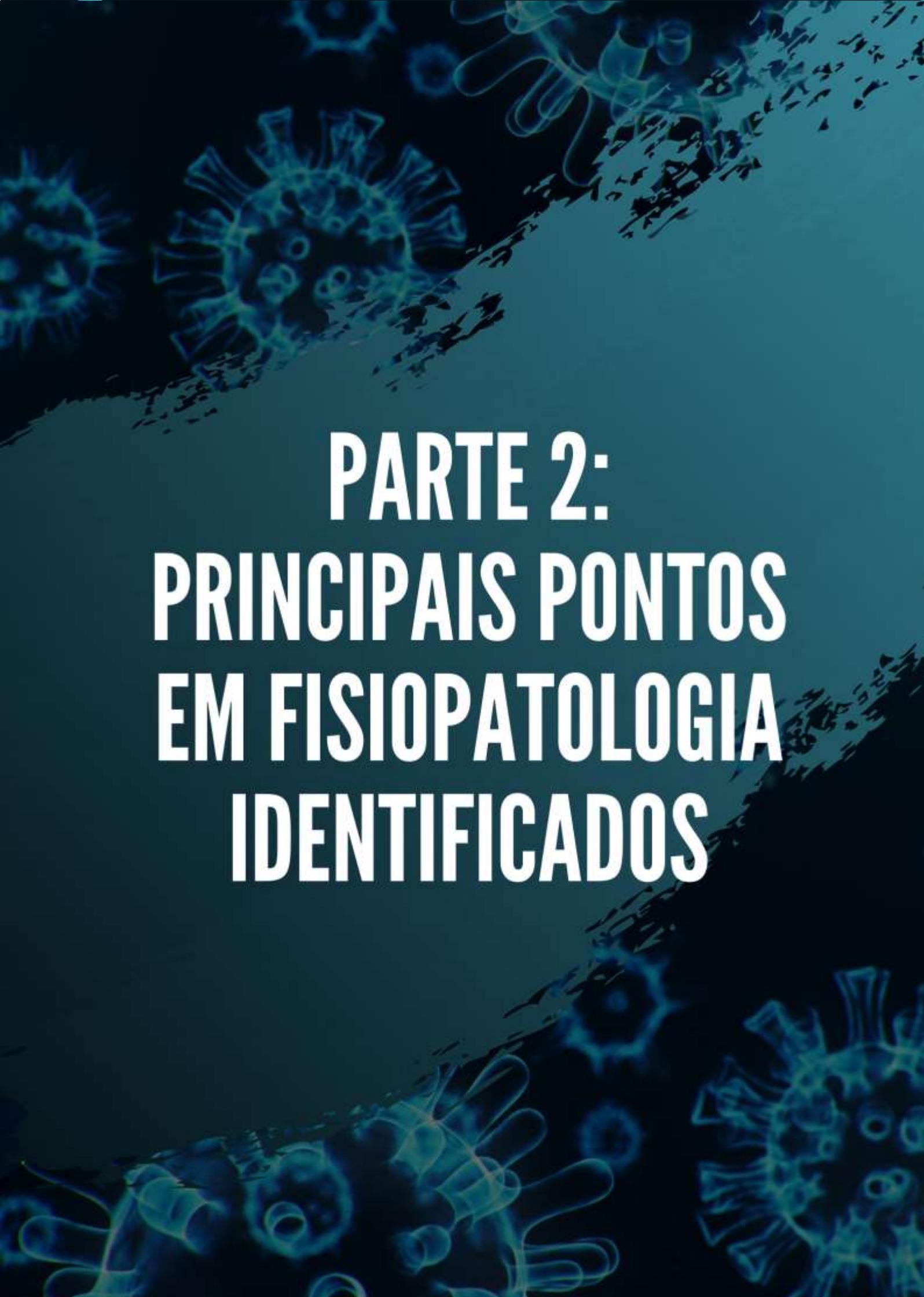
REFERÊNCIAS:

SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE. Protocolo de Tratamento do novo Coronavírus. **Ministério da Saúde**. Brasília, 2020.

SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Boletim Epidemiológico – COE COVID-19. **Ministério da Saúde**. Brasília, 2020.

DE CAMARGO, C. F. e DA SILVA. P. R. Q. Aplicação das técnicas de PCR e suas técnicas derivadas em diagnóstico molecular. Goiás.





**PARTE 2:
PRINCIPAIS PONTOS
EM FISIOPATOLOGIA
IDENTIFICADOS**

5 INFLUÊNCIA DA COVID-19 SOBRE CÉLULAS PULMONARES

Luis Felipe Marqueze
Dr. Eder Almeida Freire

Os primeiros exames pós morte realizados por pesquisadores chineses após a identificação do vírus Sars-CoV-2, evidenciaram lesões extensas e graves em múltiplas áreas dos pulmões, principalmente nos alvéolos comprometendo a difusão dos gases. O fenótipo mais agressivo da doença compartilha características da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) e da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS).

As maiores manifestações clínicas do vírus SARS-CoV2 são as morbidades respiratórias, que apesar de multifatoriais, alguns achados biológicos se mostram determinantes para a sua intensidade. A alta expressão de Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA-2) no parênquima pulmonar, especialmente na parte acinar dos pneumócitos em conjunto com o espaço alveolar, facilita a entrada viral. Outro ponto chave para a evolução fisiopatológica da COVID-19 é o dano alveolar, desencadeado pela “tempestade de citocinas”, que além de problemas locais (pulmonares) podem desencadear danos vasculares (micro e macro trombozes) e até de grandeza sistêmica.

A tempestade de citocinas pode ser abreviada a achados bioquímicos como um aumento substancial de linfócitos The Help 1 (Pro inflamatório) e The Help 2 (anti-inflamatório). Além destes, outro fator relacionado com severidade da doença no paciente é a contagem de neutrófilos no plasma e sua razão com linfócito (NLR). Resumidamente, a tempestade de citocinas, iniciada em fluidos pulmonares e células do parênquima, é um aumento substancial agudo e cronicado da inflamação, evidenciado por marcadores triviais como as interleucinas 6 (IL-6), 2R, 10 e o Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α), além da presença de linfopenia, marcada pela redução das células TCD4+ e TCD8+, e a supressão do interferon gama (INF- γ) por consequência da redução de CD4+.

Especula-se que o vírus, além do papel crítico regulando a tempestade de citocinas, tem a ação moduladora sobre a apolipoproteína A1, que é supressora da

fibrose, e sobre a função de macrófagos, células de linhagem mieloides que possuem função essencial durante o processo inflamatório e fibrótico. A persistência da lesão pulmonar concomitante com a inibição de fatores anti-fibróticos pode desencadear outro processo deletério irreversível, causando perda de função e substituição do parênquima, a fibrose.

O desfecho clínico que recebe maior destaque, devido a incidência e intensidade, é a SARS (Síndrome Respiratória Aguda Grave), a qual é desencadeada pelos processos supracitados e, por consequência, gerará uma vaso-regulação pulmonar anormal, fator este que é determinante para o desfecho clínico do paciente. Em conjunto com a síndrome, é importante considerar a ventilação mecânica que, apesar de agudamente necessária, tem direta associação com danos oxidativos (geração de Espécies Reativas de Oxigênio) relacionado com o tempo e intensidade do uso.

Após a descoberta de complicações de vias áreas, dependendo da intensidade, recomenda-se o uso de ventilação mecânica, processo que permanece em debate quanto à necessidade em certos casos e permanência máxima, pois o uso prolongado deste tratamento pode causar lesões irreparáveis iniciadas por processos de atrofia e danos por espécies reativas de oxigênio, portanto, nesse período o cuidado deve ser redobrado.

Ainda, atualmente, processos bioquímicos na intensidade da lesão permanecem em intensas e extensas discussões, pois ainda existem inúmeras controvérsias. Um exemplo é o fato de que alguns estudos sugerem que pacientes fumantes têm melhor desfecho de vias áreas após alta da COVID-19 e outros refutam e inferem o completo oposto, sendo necessária, ainda, uma maior avaliação e a realização de estudos mais aprofundados das consequências da COVID-19 sobre as células pulmonares, especialmente a longo prazo.

REFERENCIAS

ZORZETTO, Ricardo. Os danos do Coronavírus. **Pesquisa FAPESP**, São Paulo, abr. 2020. Disponível em: <https://revistapesquisa.fapesp.br/os-danos-do-coronavirus/>.

CRISAN-DABIJA, R. et al. An Up-to-Date Literature Review on the Bidirectional Interaction of Pulmonary Fibrosis and COVID-19. **Journal of proteome research**, v. 19, n. 11, p. 4327–4338, 2020.

DE LA RICA, R.; BORGES, M.; GONZALEZ-FREIRE, M. COVID-19: In the Eye of the

Cytokine Storm. **Frontiers in Immunology**, v. 11, n. September, p. 1–11, 2020.

REVZIN, M.V. et al. Viral pathogenesis and pulmonary and vascular system complications. **Radiographics**, v. 40, n. 6, p. 1574–1599, 2020.

6 DISBIOSE E COVID-19

Samira Maria Belarmino da Silva
M.a. Raquel Fragoso Pereira Cavalcanti

À medida que o SARS-CoV-2 compromete a função pulmonar do indivíduo acometido pela COVID-19, o organismo reage na tentativa de recuperar a homeostase e cria um ambiente favorável à proliferação de bactérias, cedendo espaço à disbiose (desequilíbrio da microbiota). Sendo assim, é fundamental compreender a relação intestino-pulmão para que seja possível avaliar novas complicações e o desenvolvimento da doença.

O intestino humano abrange aproximadamente 500 a 1000 espécies bacterianas, que são descritas como microbiota intestinal e possui relação direta com o sistema imunológico, visto que auxilia no seu desenvolvimento ao passo que sua função e composição são alteradas (AKTAS; BUSRA; ASLIM, 2020). Assim, tem um papel importante na fisiopatologia de diversas doenças pois qualquer desequilíbrio compromete a função imune e causa danos inflamatórios.

É possível afirmar que a disbiose intestinal está associada à pacientes diabéticos, obesos e portadores de doenças autoimunes que constituem grupos de risco para os agravantes da COVID-19 (AKTAS; BUSRA; ASLIM, 2020). Dessa maneira, esses indivíduos podem apresentar sintomas gastrointestinais em resposta à alteração da composição intestinal que ocorre através de um mecanismo associado às moléculas pró-inflamatórias de IFN tipo 1 (Interferon tipo 1).

Nessa perspectiva, as inflamações associadas ao desequilíbrio intestinal elevam os níveis da Enzima Conversora de Angiotensina-2 (ECA-2), principal alvo do SARS-CoV-2 que tem função primordial na manutenção da homeostase intestinal e imunidade inata. Sendo assim, as alterações intestinais provocadas pela COVID-19 favorecem o surgimento de complicações clínicas. De acordo com estudo realizado em Wuhan, na China, a permanência de sintomas como diarreia estão associados a composição da microbiota, no qual espécies do gênero *Lactobacillus* e níveis elevados da Interleucina 10 (IL-10) estão relacionadas a um melhor quadro da COVID-19, ao passo que espécies bacterianas pró-inflamatórias como as do gênero *Klebsiella*, *Streptococcus* e *Ruminococcus* estão relacionadas a uma piora do quadro clínico (VAN DER LELIE; TAGHAVI, 2020)

Além disso, a disfunção mitocondrial pode levar a disbiose como consequência da infecção pelo SARS-CoV-2. Nesse sentido, a inflamação promove estresse oxidativo que tem influência direta no equilíbrio intestinal, visto que modifica respostas inflamatórias e vias de coagulação. Dessa forma, o comprometimento da atividade dessa organela modifica a composição e atividade do intestino, estimulando a inflamação e afetando células imunes e epiteliais (SALEH *et al.*, 2020). Ainda é válido salientar que a variedade bacteriana tende a diminuir à medida que a idade avança. Logo, a disbiose pode ser um dos motivos para que idosos estejam mais suscetíveis a desenvolver um quadro clínico grave da COVID-19. Consoante ao exposto, estudos apontam que indivíduos com sintomas digestivos estão mais vulneráveis a sofrer danos hepáticos quando comparados aqueles que não manifestam esses sintomas (AKTAS; BUSRA; ASLIM, 2020).

Outro fator a ser considerado é que a COVID-19 pode fazer com que toxinas e antígenos bacterianos se movam em direção a circulação sistêmica, agravando o quadro séptico de pacientes infectados. Logo, a instabilidade intestinal causada pela inflamação pode levar ao comprometimento de diversos órgãos como observado em um estudo com pacientes internados em uma unidade de terapia intensiva (AKTAS; BUSRA; ASLIM, 2020).

Portanto, diante desse cenário é possível observar que o desequilíbrio da microbiota intestinal representa um fator de risco para a COVID-19, ao passo que a restauração do equilíbrio da microbiota intestinal pode se constituir como potencial alternativa terapêutica. Assim, pesquisadores sugerem que o uso de probióticos ou prebióticos, para recuperar o equilíbrio intestinal, pode ser uma alternativa no controle na inflamação e estresse mitocondrial, entretanto são necessárias mais investigações para que possa comprovar sua viabilidade na prática clínica.

REFERÊNCIAS

- AKTAS, BUŞRA; ASLIM, Belma. Gut-lung axis and dysbiosis in COVID-19. **Turkish Journal of Biology**, v. 44, n. SI-1, p. 265-272, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7314510/>>. Acesso em: 1 dez. 2020.
- SALEH, Jumana et al. Mitochondria and microbiota dysfunction in COVID-19 pathogenesis. **Mitochondrion**, v. 54, n. 1-7, 2020. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567724920301380>> Acesso em: 2 dez. 2020.
- VAN DER LELIE, Daniel; TAGHAVI, Safiyh. COVID-19 and the gut microbiome: more than a gut feeling. **Msystems**, v. 5, n. 6, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32694127/>>. Acesso em: 2 dez. 2020

7 SISTEMA ABO E SUA RELAÇÃO COM A COVID-19

Samira Maria Belarmino da Silva

PhD. Letícia Carvalho Benitez

O sistema do grupo sanguíneo ABO é de fundamental importância na prática clínica pois trata-se de um grupo com alta capacidade de estimular a produção de anticorpos, sendo assim indispensável sua compreensão na conduta de profissionais da saúde durante transfusões sanguíneas e transplantes de órgãos. As hemácias (eritrócitos) são células anucleadas que compõem nosso sangue e expressam em sua superfície aglutinogênios (antígenos) que podem ser do tipo A ou do tipo B, sendo os tipos sanguíneos A, B, AB e O definidos com base na sua presença ou ausência, como indica o Quadro 1 (OLIVEIRA *et al.*, 2013).

Sob a ótica da Genética, alelos são formas alternativas de genes. Dessa forma, é possível identificar três principais alelos do gene ABO, sendo eles: alelo A, B e O, os quais serão responsáveis por dar origem aos grupos sanguíneos mencionados (BATISSOCO; NOVARETTI, 2003).

Quadro 1: Relação antígeno-anticorpo no Sistema ABO

	TIPO A	TIPO B	TIPO AB	TIPO O
HEMÁCIA	A	B	AB	O
ANTÍGENO	A	B	A E B	AUSÊNCIA DE ANTIGENOS
ANTICORPO	Anti-B	Anti-A	Ausência de anticorpos	Anti-A e Anti-B

Fonte: Adaptado de Batissoco, Novaretti (2003, p. 47-58)

Diante da pandemia atual, o tipo sanguíneo foi apontado como possível biomarcador da COVID-19 por pesquisadores, pois foi possível associar o sistema ABO às características clínicas dos pacientes, identificando indivíduos vulneráveis ao

Sars-COV-2. Assim, foram feitas investigações no Hospital Xiangya da Central South University e do Primeiro Hospital de Changsha com o intuito de explorar essa relação.

A pesquisa realizada no hospital Xiangya incluiu 187 pacientes chineses com COVID-19, na qual, 69 (36,9%) possuíam o tipo sanguíneo A, 63 (33,69%) possuíam tipo sanguíneo B, 41 (21,92%) tipo sanguíneo O e 14 (7,49%) tipo sanguíneo AB. Esse perfil de sistema sanguíneo foi comparado com o perfil sanguíneo de 1991 indivíduos chineses que formaram o grupo controle. Havia mais pacientes com tipo sanguíneo A e B no grupo de doentes quando comparados ao grupo controle. Por outro lado, o tipo sanguíneo O foi mais frequente no grupo controle do que no grupo dos pacientes doentes (WU et al., 2020).

Os autores observaram que algumas características clínicas como febre, tosse e fadiga se manifestaram em maior proporção nos indivíduos com tipo sanguíneo A. Por sua vez, a falta de ar foi predominante nos indivíduos com tipo sanguíneo AB quando comparados a indivíduos chineses com os tipos sanguíneos A, B e O. Em relação a dor de garganta todos apresentaram porcentagens baixas de risco. É válido considerar algumas limitações quanto ao grupo controle, como a possível inclusão de pacientes com COVID-19 não diagnosticados (WU et al., 2020).

Consoante ao exposto, foi conduzida uma pesquisa em hospitais italianos e espanhóis durante o pico da doença nesses países, onde foi utilizada associação genômica (GWAS) para avaliar os fatores genéticos envolvidos no quadro grave da COVID-19 associado a insuficiência respiratória. Foram colhidas amostras de sangue e realizadas duas meta-análises utilizando técnicas genéticas, a partir das quais observou-se, nas análises espanholas e italianas, a presença de dois locos associados ao quadro grave. Um dos locos correspondeu aos grupos sanguíneos ABO, observando um risco elevado de indivíduos com tipo sanguíneo A contrair a patologia em destaque quando comparados com o grupo sanguíneo O (ELLINGHAUS et al., 2020).

Outra investigação foi feita por estudiosos do Hospital Zhongnan da Universidade de Wuhan, na China. Foram avaliados dados estatísticos de admissões em pacientes de 3 hospitais chineses. Ao todo foram 2.173 pessoas diagnosticadas com o COVID-19. Foi observado que pacientes com sangue tipo A tinham, significativamente, maiores taxas de infecção e com desenvolvimento de sintomas

mais graves, levando ao óbito 85 de um total de 206 indivíduos. Já os pacientes com o sangue tipo O, apresentaram menor risco de desenvolver a doença e seus agravantes. Quando comparadas as taxas de mortalidade desse grupo com o mencionado anteriormente, observou-se um valor 63% superior dos óbitos em pacientes com o tipo A., contudo, houve falta de informações sobre doenças crônicas e demais morbidades (ZHAO *et al.*, 2020).

Um dos possíveis mecanismos fisiológicos descritos na literatura que explicariam esses resultados é que os anticorpos anti-A do sangue são capazes de bloquear a interação do vírus com o seu receptor, proporcionando proteção imunológica aos indivíduos que o possuem. Entretanto, são necessárias mais pesquisas que aprofundem essa relação em um nível molecular e imunológico para que seja possível uma orientação adequada à prática clínica (WU *et al.*, 2020).

REFERÊNCIAS

- BATISSOCO, Ana Carla; NOVARETTI, Marcia Cristina Zago. Aspectos moleculares do sistema sanguíneo ABO. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 25, n. 1, p. 47-58, 2003. Disponível em: <<https://www.scielo.br/pdf/rbhh/v25n1/v25n1a08>>. Acesso em: 18 Out. 2020
- ELLINGHAUS, David et al. Genomewide association study of severe Covid-19 with respiratory failure. **The New England journal of medicine**, 2020. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2020283>>. Acesso em: 18 Out. 2020
- OLIVEIRA, Maria Beatriz Siqueira Campos de et al. **Conceitos básicos e aplicados em imuno-hematologia**. 2013. Disponível em: <<http://www.epsiv.fiocruz.br/upload/Material/L226.pdf>>. Acesso em: 15 Out. 2020
- WU, Yuqin et al. Relationship between ABO blood group distribution and clinical characteristics in patients with COVID-19. **Clinica Chimica Acta**, v. 509, p. 220-223, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32562665/>>. Acesso em: 15 Out 2020.
- ZHAO, Jiao et al. Relationship between the ABO Blood Group and the COVID-19 Susceptibility. **medRxiv**, 2020. Disponível em: <<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.11.20031096v2.full.pdf>>. Acesso em: 14 Out. 2020.

8 RELAÇÃO CORONAVÍRUS E HEMOGLOBINA

Hélida Maravilha Dantas e Sousa Almeida

Dra. Rafaelle Cavalcante de Lira

PhD. Letícia Carvalho Benitez

A hemoglobina é uma proteína globular, cuja estrutura quaternária é composta por quatro subunidades (2α e 2β), contendo, cada uma, o grupo prostético heme. Seu precursor é a protoporfirina IX, um tipo de porfirina que, com a inserção do íon ferro pela catálise da enzima ferroquelatase, é convertido em grupo heme. Essa macromolécula, presente nas hemácias (glóbulos vermelhos), é capaz de transportar oxigênio (O_2) justamente pela presença do grupo heme, assim como dióxido de carbono (CO_2) e monóxido de carbono (CO), sendo neste último caso um gás tóxico.

Estudos mostraram que pacientes que desenvolveram a pneumonia causada pelo novo coronavírus apresentaram menor contagem de hemoglobina e neutrófilos, além de altos valores de ferritina sérica, taxa de sedimentação de eritrócitos, proteína C reativa, albumina e lactato desidrogenase. Desta forma, pressupõe-se que o corpo acumula muitos íons ferro, de forma prejudicial, a partir da diminuição da hemoglobina e aumento do “heme”, contribuindo para a inflamação, a qual, por sua vez, aumenta a proteína C reativa e a albumina. Como consequência ocorre um estresse nas células, as quais produzem mais ferritina para serem ligadas aos íons livres de ferro na corrente sanguínea (DAS; SHAMA, 2020; CHEN et al., 2020).

Liu e Li (2020) realizaram um estudo visando compreender melhor esse dano às hemácias, correlacionando as proteínas estruturais presentes no capsídeo viral com a desestruturação da hemoglobina. Foi realizada uma análise proteica utilizando métodos de bioinformática, a partir da observação de domínios de proteínas virais através de um servidor online, buscando prever diferenças de funções entre estas moléculas e as proteínas humanas. Na sequência, foi modelado a estrutura tridimensional das proteínas virais a partir de homologia estrutural, reproduzindo um acoplamento molecular simulado receptor-ligante dessas proteínas com o “heme” humano.

Os resultados revelaram que tanto a glicoproteína E2 da superfície do capsídeo quanto a ORF8, uma proteína acessória, são capazes de se combinar com a porfirina, formando um complexo molecular. Por outro lado, outros polipeptídios não estruturais,

ORF1ab, e acessórios, ORF10 e ORF3a, conseguem atacar o “ grupo heme” na cadeia 1-beta da hemoglobina, dissociando o ferro e resultando na formação de porfirina. Como resultado, há uma menor quantidade de hemoglobina para transportar oxigênio e dióxido de carbono e as células pulmonares têm uma inflamação extremamente intensa causada pelo excesso de dióxido de carbono e hipóxia. Por isso, paciente com dificuldade respiratória já instalada tendem a ser agravados.

Esses fatores estão relacionados a um metabolismo anormal da hemoglobina, portanto, quantidade dessa proteína foi associada também com o agravamento da infecção, o que justificaria a maior probabilidade de homens serem infectados em comparação as mulheres, além de prováveis complicações da Diabetes, já que esses pacientes tendem a ter maior quantidade de hemoglobina glicada.

Os pesquisadores destacam a inibição da via anabólica do “heme”, ação direta na montagem da hemoglobina humana, como um dos pontos principais na alteração metabólica promovida pelo vírus. Essa conclusão foi obtida a partir da observação da baixa quantidade de “heme” e a alta disponibilidade do ferro. Esse dado exalta a ideia de que moléculas pertencentes ao vírus, como a ORF1ab, ORF10 e ORF3a, concorrem com o ferro pela porfirina. Uma análise posterior revelou que a cloroquina poderia impedir esse ataque ao “heme” e inibir a ligação do ORF8 e glicoproteína E2 de superfície às porfirinas até certo ponto, conseguindo aliviar os sintomas de angústia respiratória. Foi avaliado também, o uso do antiviral Favipiravir, que conseguiu inibir proteínas do envelope e a proteína não estrutural ORF7a, impedindo a entrada do vírus nas células e a captura de porfirinas livres (LIU; LI, 2020).

Esse estudo revela mais sobre a fisiopatologia e manifestações clínicas da infecção pelo SARS-Cov-2 e o porquê alguns medicamentos, como a cloroquina, possuem efeitos positivos sob pacientes com angústia respiratória. Porém, é importante ressaltar que essa pesquisa não comprova a eficácia de nenhum medicamento frente a problemática. Assim, há necessidade de estudos complementares, utilizando outros métodos de pesquisas, para entender melhor a sintomatologia da doença, mecanismos de ação viral, assim como o uso de fármacos como alternativas terapêuticas.

REFERENCIAS

- LIU W, LI H. COVID-19 attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. **ChemRxiv** 2020.
https://ravikollimd.com/resources/COVID/COVID-19__Attacks_the_1-Beta_Chain_of_Hemoglobin_and_Captures_the_Porphyrin_to_Inhibit_Human_Heme_Metabolism_v5.pdf. Accessed April 21, 2020
- CHEN, N. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **The Lancet** (2020).
- DAS, R. & SHARMA, P. in Clinical Molecular Medicine 327-339 (**Elsevier**,2020)

9 ANTICORPOS E RESPOSTA CELULAR FRENTE À COVID-19

Hélida Maravilha Dantas e Sousa Almeida

M.a. Raquel Fragoso Pereira Cavalcanti

O sistema imunológico, responsável pela manutenção da homeostase e proteção do organismo, ganhou atenção nos últimos meses em virtude de seu papel frente ao SARS-CoV-2, tornando evidenciados temas como reinfecção, imunização e resposta de combate à infecção. Um estudo realizado pelo *King's College* em Londres, publicado em junho de 2020, revelou que na COVID-19 o pico da resposta mediada por anticorpos ocorre em até três semanas do início dos sintomas. Contudo, essa atividade começa a diminuir após dois a três meses (SEOW *et al.*, 2020).

Essa pesquisa examinou níveis de anticorpos de mais 90 pessoas, monitorados durante 4 meses (março a junho). Apesar dos anticorpos representarem apenas uma das maneiras que o corpo pode combater o vírus, a diminuição dessa resposta pode indicar maiores possibilidades de reinfecção. Esse cenário incentiva a realização de investigações sobre o nível ideal de anticorpos para proteção contra a recidiva.

Ainda em junho, a *Nature Medicine* publicou um estudo desenvolvido com 37 indivíduos chineses com a infecção pelo SARS-CoV-2, assintomáticos, comparados com 37 pacientes sintomáticos. As investigações ocorreram a partir da quantificação dos níveis de anticorpos e da permanência do vírus no organismo. O grupo de indivíduos assintomáticos demorou mais tempo para eliminar o agente patológico, assim como os níveis de IgG foram significativamente menores nesse grupo. 40% desses pacientes tornaram-se soronegativos após dois ou três meses, corroborando o trabalho mencionado anteriormente. Além disso, exibiram níveis mais baixos de 18 citocinas pró e anti-inflamatórias (LONG *et al.*, 2020).

Em agosto, o periódico *Cell* publicou um estudo que apresentou novas descobertas nessa área, especialmente em relação à resposta celular. Sekine *et al.* (2020) mapeou sistematicamente o papel funcional e fenotípico das respostas de células T específicas para o SARS-CoV-2.

A pesquisa realizada por cientistas suecos avaliou indivíduos não expostos ao vírus, membros da família de pacientes que foram expostos e indivíduos com a COVID-19 aguda (pacientes que tiveram quadros graves da doença) e convalescente

(pacientes em período de recuperação após a doença). Cada caso foi analisado e o sangue de 206 indivíduos, revelando que essas células de memória, específicas para o vírus, provavelmente serão críticas para a proteção imunológica de longo prazo contra a infecção.

Foi identificado que as células T específicas para o SARS-CoV-2 de fase aguda exibiram um fenótipo citotóxico altamente ativado que se correlacionou com vários marcadores clínicos de gravidade da doença. Ao passo que nos casos convalescentes, esses linfócitos eram poli funcionais e exibiram um fenótipo de memória semelhante às células-tronco.

Quanto a quantidade desses linfócitos encontrados, denominados “robustos”, a maior frequência foi em casos convalescentes, precedido por 87% dos casos leves e assintomáticos e 67% em familiares expostos aos membros infectados. Os pesquisadores ainda relataram o desenvolvimento dessas células em pessoas que doaram sangue no ano de 2019 (28%) e durante a pandemia (46%).

Os três estudos revelaram uma relação direta entre a intensidade das manifestações clínicas e a resposta imune, em que os casos mais graves apresentaram maior atividade imunológica, como um aumento substancial de imunoglobulinas e da resposta celular. Essas pesquisas subsidiam a compreensão sobre os possíveis novos casos de reinfecção, assim como os estudos sobre a imunização contra essa infecção.

REFERÊNCIAS

LONG, Quan-Xin *et al.* Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. **Nature Medicine**, [s. l.], v. 26, p. 1200–1204, 18 jun. 2020. DOI <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0965-6>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0965-6>. Acesso em: 7 set. 2020.

SEKINE, Takuya *et al.* Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19. **Cell**, [s. l.], p. 1-37, 14 ago. 2020. DOI <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.017>. Disponível em: [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(20\)31008-4](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(20)31008-4). Acesso em: 19 ago. 2020.

SEOW, Jeffrey *et al.* Longitudinal evaluation and decline of antibody responses in SARS-CoV-2 infection. **MedRxiv**, [s. l.], Junho 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.07.09.20148429>. Acesso em: 8 set. 2020

10 DIABETES E HAS: AGRAVANTES PARA A COVID-19

Luiz Gabriel Atanásio Dias

Me. Raquel Fragoso Pereira Cavalcanti

Segundo o Ministério da Saúde, o Diabetes Mellitus (DM) é uma doença de caráter metabólico que possui como principal característica a hiperglicemia associada à deficiência na secreção do hormônio insulina ou alterações estruturais nos receptores desse hormônio. Os defeitos observados podem ser causados devido à destruição das células produtoras da insulina, que são as células-beta das ilhotas de Langerhans, no pâncreas. Esse quadro destrutivo ocasiona diminuição ou até mesmo a não produção da insulina, sua ação defeituosa ou problemas na expressão do seu receptor nas células-alvo, como hepatócitos e células musculares.

Outra desordem importante é a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), caracterizada por elevação da pressão arterial superando os padrões considerados normais (120 x 80 mmHg), esse fator gera alterações funcionais em órgãos como o coração, rins e encéfalo. O DM e a HAS são doenças crônicas e de gênese multifatorial, com interferência genética e epigenética, relacionadas ao estilo de vida (alimentação, tabagismo e sedentarismo). A HAS e o DM possuem alta prevalência na sociedade brasileira, sendo ambas, muito prevalente entre a população idosa. Segundo os Painéis Saúde Brasil, da Secretaria de Vigilância em Saúde, elas se configuram entre as dez principais causas de óbitos no país.

A inter-relação da HAS com a COVID-19 é justificada pelo fato de que a maior parcela de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 são hipertensos e, normalmente, desenvolvem o quadro mais grave da doença. Para explicar essa questão, Barros *et al.* (2020) sugerem que os pacientes hipertensos possuem uma maior quantidade de ECA-2 (Enzima Conversora de Angiotensina - 2) circulante e essa, por sua vez, é a porta de entrada para o vírus causador da COVID-19 no organismo humano. Esse episódio pode ocorrer porque medicamentos, como os da classe dos Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (IECAs), que são amplamente prescritos para o tratamento da hipertensão, podem induzir o aumento dos níveis de ECA-2 circulante.

Esse mecanismo proposto justifica a alta prevalência dos agravos da COVID-19 em pessoas portadoras de HAS. Além disso, a HAS pode afetar órgãos essenciais para a sobrevivência e o SARS-CoV-2 também pode atuar nesses mesmos órgãos conferindo agravo na doença de base do paciente. Segundo Costa *et al.* (2020), o vírus provoca uma resposta inflamatória sistêmica no organismo humano por meio da síntese de citocinas pró-inflamatórias, a maioria dessas citocinas estão ligadas à injúria cardíaca, assim como outros marcadores elevados pelo dano tecidual, como o dímero-D e a Proteína C reativa. Além disso, associado ao aumento das citocinas, há o aumento da troponina, proteína importante na contração do músculo cardíaco e relacionada a quadros de necrose miocárdica.

Assim como os hipertensos, os pacientes portadores do DM também são mais suscetíveis a desenvolver quadros graves da COVID-19. Pinheiro *et al.* (2020), sugere que um fator importante para a patogenicidade do vírus em pacientes portadores da diabetes é que eles possuem maiores níveis da enzima dipeptidil peptidase IV (DPP-IV) e o SARS-CoV-2 também se utiliza da DPP-IV para infectar os alvéolos pulmonares. Além disso, da mesma forma que os pacientes hipertensos, os diabéticos possuem uma elevada expressão da ECA-2. Sendo assim, o vírus também é capaz de infectar órgãos que já são afetados pela doença de base e são capazes de piorar o quadro desses pacientes.

Além disso, Codo *et al.* (2020) sugerem que os pacientes diabéticos com níveis de glicose no sangue não controlados são mais propensos a desenvolverem a forma grave da COVID-19. Segundo os autores, após a infecção pelo SARS-CoV-2 ocorre um acúmulo de monócitos nos pulmões, um tipo de célula da defesa imunológica. Essa célula, por sua vez, induz o aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias, como os interferons (IFNs). Essa citocina induz a expressão de ECA-2, que indica uma alta taxa de infecção nesses pacientes. Somado a isso, foi identificado que os níveis elevados de glicose favorecem a replicação viral, já que ela induz aumento de ECA-2 e IFNs nos monócitos infectados pelo vírus. Os autores ainda avaliaram a relação da via glicolítica para a replicação viral e observaram que, ao inibir a glicólise, através da supressão de enzimas importantes para a ocorrência da via, a replicação do vírus foi totalmente bloqueada, bem como a expressão das citocinas pró-inflamatórias. Uma hipótese analisada é que o fluxo de carbono através dessa via metabólica favorece a replicação viral. Dessa forma, os pacientes portadores de

diabetes são mais suscetíveis, durante a infecção viral em desenvolver a forma mais grave da COVID-19 e, conseqüentemente, maior probabilidade de óbito.

REFERÊNCIAS:

Hipertensão Arterial Sistêmica e Diabetes Mellitus – protocolo. **Caderno de Atenção Básica**, v. 7. Brasília, 2001.

Diabetes Mellitus. **Caderno de Atenção Básica**, n. 16. Brasília, 2006.

Painéis Saúde Brasil: mortalidade geral - causas de óbito. **Secretária de Vigilância em Saúde**. Brasília, 2016.

COSTA , Isabela Bispo Santos da Silva et al. O Coração e a COVID-19: O que o Cardiologista Precisa Saber. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 114, ed. 5, 11 maio 2020.

CODO, Ana Campos et al. Elevated Glucose Levels Favor SARS-CoV-2 Infection and Monocyte Response through a HIF-1a/ Glycolysis-Dependent Axis, **Cell Metabolism**, v. 32, n. 3, p. 321-500, 1 set. 2020

BARROS, Gabriel Martins de et al. Considerações sobre a relação entre a hipertensão e o prognóstico da COVID-19. **J. Health Biol Sci.**, p. 1-3. Teresina, 28 abr. 2020.

PINHEIRO, M. Maia et al. Editorial - pandemia de COVID-19: é hora de aprender sobre DPP-4/CD26. **CellR4**, v. 8, p. 1-3, 27 mar. 2020.

11 COVID-19 DIANTE SISTEMA NEUROLÓGICO

Hélida Maravilha Dantas e Sousa Almeida

Dra. Rafaelle Cavalcante de Lira

Os danos causados pelo SARS-CoV-2 ao pulmão é amplamente discutido, justificado pela principal patologia provocada pelo agente, a pneumonia, levando a síndrome respiratória aguda grave. Esses problemas respiratórios são de alta complexidade, exigindo muitas vezes a realização da intubação, já que não há respiração espontânea satisfatória. Além disso, alguns indivíduos apresentam manifestações neurológicas relacionadas a doença, em consonância com evidências que revelam que estes agentes nem sempre estão confinados ao trato respiratório, induzindo doenças neurológicas no sistema nervoso central (SNC).

Alguns pesquisadores vêm analisando as indicações neurológicas em pacientes acometidos pelo Covid-19. Um estudo do Hospital de Huazhong University of Science and Technology, na China, estabeleceu 3 categorias de sintomas neurológicos: sintomas ou doenças do SNC, sintomas do sistema nervoso periférico (SNP) e sintomas musculares esqueléticos. Foi identificado que 36,4% dos pacientes apresentaram manifestações neurológicas, sendo respectivamente maior no SNC (mais comum a tontura), sistema musculoesquelético, e SNP (mais comum a hipogeusia – diminuição do paladar).

Dentre os problemas mais graves devido aos danos centrais foram acidente vascular encefálico agudo, epilepsia e ataxia (perda do controle muscular durante movimentos voluntários). Esses autores sugeriram que os mecanismos de invasão ao sistema neurológico pelo vírus podem ocorrer de duas formas: por via hematogênica, ou a neuronal retrógrada (envio de sinais no sentido do axônio-terminal até o corpo celular, mudando necessidades metabólicas). Foi identificado ainda uma menor contagem de linfócitos nos pacientes sintomáticos no SNC e altos níveis de dímero-D que é um fragmento da fibrina, representando uma maior probabilidade de doenças cardiovasculares.

Outros estudos revelaram que o tronco cerebral foi a região mais infectada pelo SARS-CoV-2, e propuseram que o coronavírus se dissemina por meio de uma rota conectada à sinapse para o centro cardiorrespiratório medular a partir dos

mecanorreceptores e quimiorreceptores no pulmão e nas vias aéreas respiratórias inferiores. Essa ideia apresentou uma nova percepção acerca da patogênese da insuficiência respiratória, já que o potencial neuro invasivo pode estar envolvido neste agravante, não sendo resumido a histologia pulmonar. Esses dados revelam uma grande quantidade de lacunas acerca dos mecanismos patológicos do novo coronavírus, exaltando a importância e a necessidade de estudos científicos que abordem a atividade viral no sistema neurológico, que podem ser iniciados a partir de métodos biotecnológicos.

REFERENCIAS

L Mao, M Wang, S Chen, et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. **JAMA Neurol** (2020) published online April 10. DOI:10.1001/jamaneurol.2020.1127

12 SISTEMA NERVOSO X COVID-19

Hélida Maravilha Dantas e Sousa Almeida

Me. Raquel Fragoso Pereira Cavalcanti

Estudos envolvendo a ação do SARS-CoV-2 no Sistema Nervoso estão em constante produção, objetivando compreender melhor a fisiopatologia da doença causada pelo novo vírus e assim, inferir os possíveis agravos, sinais e sintomas que ainda são ocultos. Fotuhi et al. (2020) discutiram os prováveis mecanismos neurobiológicos do SARS-Cov2 no cérebro, nervos cranianos, nervos periféricos e músculos durante a COVID-19. Após a revisão dos artigos, observa-se a proposição do “Estadiamento NeuroCovid”, apontando 3 níveis de danos cerebrais. O primeiro (estágio I) identifica que a extensão de ligações do novo vírus aos receptores ECA 2 (Enzima Conversora de Angiotensina 2) é limitada às células epiteliais nasais e gustativas, assim, a tempestade de citocinas é baixa e controlada, é nesse momento em que os pacientes podem apresentar problemas de olfato ou paladar e geralmente, conseguem uma recuperação sem requerer intervenção alguma.

O Estágio II NeuroCovid, distintamente do anterior, há altos níveis de citocinas, e a longo prazo, também eleva a ferritina, Proteína C Reativa (PCR) e dímero D. Esta característica molecular provoca um estado hipercoagulável, no qual, o indivíduo tem maiores chances de apresentar derrames devido à oclusão de artérias ou trombose venosa pelos coágulos sanguíneos formados. A grande resposta imune pode causar vasculite nos músculos ou nervos, e o mimetismo molecular (produção de moléculas por um microrganismo semelhantes as moléculas do hospedeiro) mediado por imunidade é capaz de danificar nervos cranianos, periféricos e músculos. Já no Nível III, há danos a barreira hematoencefálica devido à quantidade exacerbada de citocinas, provocando infiltrações de fatores inflamatórios e outras substâncias, como partículas virais, no meio cerebral. Isso provoca edema e lesões cerebrais e o paciente exhibe quadros de delirium, encefalopatia e convulsões. É neste ponto que existe uma grande carga viral no organismo, elevando também os níveis de ECA 2 no sangue, por conseguinte de angiotensina II, e a hipertensão ocasionada aumenta o risco de hemorragia intracraniana.

Segundo Lippi et al. (2020), as ações do vírus no neurônio promovem disfunções mitocondriais e na homeostase redox, relacionadas à proteína viral ORF - 9b, resultando na interrupção da produção de energia celular e, em contraponto, aumenta a síntese proteica. Esses processos repercutem em várias vias relacionadas ao envelhecimento celular, nesse contexto, Fotuhi et al. (2020) destaca um maior risco de desenvolvimento da doença de Parkinson e esclerose múltipla em acometidos pela infecção. Assim, a observação contínua e prolongada ganha destaque, já que alguns dos efeitos do SARS-CoV-2 podem se manifestar tempo após a infecção.

Ainda neste cenário, é importante uma atenção maior aos indivíduos que já apresentam alguma desordem neurológica ou algum tipo de demência, como pacientes com Alzheimer, já que são mais suscetíveis ao desenvolvimento do Estágio III do NeuroCovid. A realização da ressonância magnética em pacientes com a infecção, monitoração neurológica contínua são formas de acompanhar a evolução do quadro clínico. Quanto aos possíveis danos à longo prazo, são necessários mais estudos bioquímicos, farmacológicos e neurológicos que elucidem melhor a relação do vírus com as neuromoléculas. É importante ressaltar que atividades físicas regulares e alimentação saudável atuam na redução do estresse e na melhora da qualidade do sono, além de serem alternativas que podem minimizar possíveis danos cerebrais.

REFERÊNCIA

Fotuhi M., Mian A., Meysami S., Raji C.A. Neurobiology of COVID-19. <https://doi.org/10.3233/JAD-200581> [e-pub ahead of print]. *J Alzheimer Dis.* accessed June 12, 2020.

Lippi A , Domingues R , Setz C , Outeiro TF , Krisko A (2020) SARS-cov-2: at the crossroad between aging and neurodegeneration. *Mov Disord*, 35, 716–720.

13 ACE2 E ESPERMATOGÊNESE SOB A ÓPTICA DO NOVO VÍRUS.

Hélida Maravilha Dantas e Sousa Almeida

PhD. Letícia Carvalho Benitez

A espermatogênese é um processo de diferenciação celular que ocorre no interior dos testículos e é responsável pela produção de espermatozoides. Os túbulos seminíferos contêm as células de Sertoli que interagem diretamente com as células espermatogênicas para controlar a diferenciação celular. Adjacentes aos túbulos encontram-se as células intersticiais de Leydig, responsáveis pela produção de testosterona para apoiar a diferenciação das espermatogônias, que darão origem aos gametas masculinos. Danos a essas estruturas podem resultar na infertilidade masculina.

Análises de alinhamento identificaram que o SARS-CoV-2 compartilha 76% de identidade na sequência de aminoácidos com o SARS-CoV e que, provavelmente, utiliza como alvo o mesmo receptor para entrada em células hospedeiras, a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) (HOFFMANN et al., 2020). Estudos científicos revelaram que pacientes do sexo masculino vítimas de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) apresentaram destruição generalizada de células germinativas, pouco ou nenhum espermatozoide nos túbulos seminíferos e uma membrana basal espessada nos testículos.

Devido a isso, Wang e Xu (2020) investigaram o perfil de RNA da ACE2 em testículos humanos adultos e identificaram que células positivas para essa enzima possuem maior abundância de transcritos associados à reprodução e transmissão viral e menor expressão de transcritos relacionados à gametogênese masculina. Os dados foram obtidos de sequenciamento de célula única (scRNA-seq) de testículos humanos adultos presentes nas bases de dados Gene Expression Omnibus (GEO) e Sequence Read Archive (SRA), utilizando o número de acesso GSE109037.

As análises foram realizadas utilizando softwares com técnicas de bioinformática, incluindo análise e processamento de dados de scRNA-seq, transcriptomas de célula única para identificar tipos de células (contagem de células,

pontuações do ciclo celular, agrupamento celular), identificação de genes diferencialmente expressos e análise da função gênica.

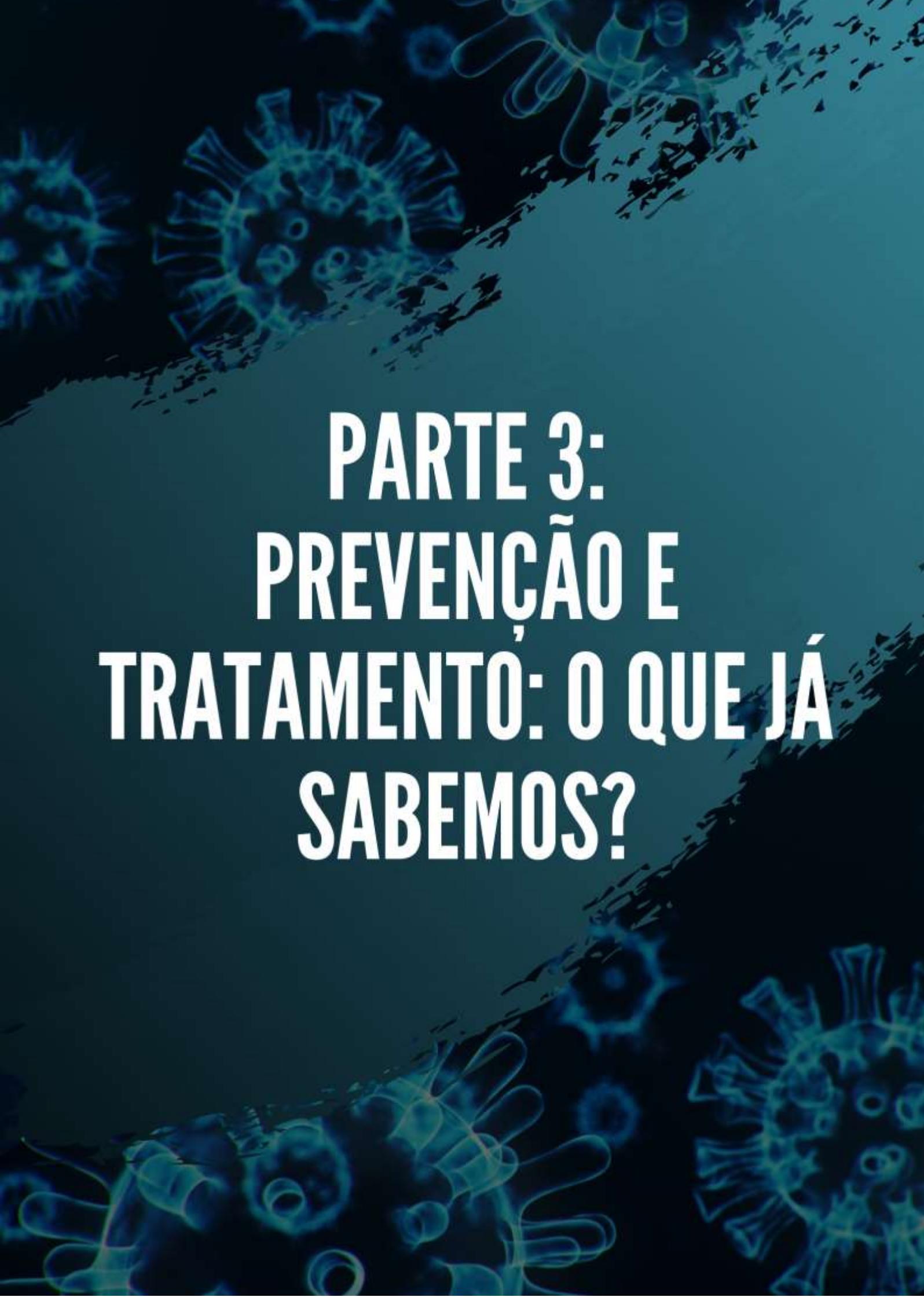
A partir desse estudo foi identificado que células do testículo humano são potenciais alvos de infecção por SARS-CoV-2, já que transcritos ACE2 estão presente de forma expressiva nas espermatogônias, nas células de Leydig e células de Sertoli. A análise de função gênica indica que espermatogônias ACE2-positiva expressam um maior número de genes associados à reprodução e transmissão viral, além de menor número de genes relacionados à espermatogênese, em comparação com espermatogônia que não possui essa enzima. As células de Leydig e Sertoli positivas para ACE2 apresentam maior expressão de genes (*upregulated*) envolvidos na junção e imunidade célula-célula, e menor expressão de genes (*downregulated*) associados à mitocôndria e reprodução.

Assim, as evidências relatadas por análises bioinformáticas, através da expressão relatada de ACE2 em testículos humanos, sugerem que o SARS-CoV-2 pode infectar a gônada masculina e comprometer a função reprodutiva. Porém, esses dados requerem uma avaliação das funções reprodutivas em homens recuperados da COVID-19 para identificar déficits na espermatogênese.

REFERENCIAS

Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020 March 4 (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867420302294>).

Wang ZP, Xu XJ. scRNA-seq Profiling of Human Testes Reveals the Presence of ACE2 Receptor, a Target for SARS-CoV-2 Infection, in Spermatogonia, Leydig and Sertoli Cells. *Cells* 2020; 9(4). doi: 10.3390/cells9040920.

The background of the slide is a dark blue, almost black, field filled with various microscopic organisms. In the upper left and lower right, there are several spherical viruses with prominent, spiky surface proteins. In the lower left and upper right, there are elongated, rod-shaped bacteria with visible flagella. The overall effect is a dense, scientific illustration of pathogens.

**PARTE 3:
PREVENÇÃO E
TRATAMENTO: O QUE JÁ
SABEMOS?**

14 COVID-19: ÁLCOOL GEL X ÁGUA E SABÃO

Maria Laryssa Monte da Silveira

Dr. Eder Almeida Freire

O novo Corona vírus (SARS-CoV-2 Síndrome Respiratória Aguda Grave – Corona vírus 2), causador da Covid-19, pode ser desintegrado estruturalmente com o uso de álcool gel 70% ou sabão. Sabendo disso, é válido salientar a importância de estar higienizando as mãos corretamente. Mas como ocorre esse combate ao patógeno?

Inicialmente, devemos compreender a estrutura do vírus em questão. A estrutura do SARS-Cov-2 é composta por uma glicoproteína S e outras proteínas acopladas a um envelope lipídico. Esse conjunto molecular forma a membrana do vírus, que envolve a molécula de RNA. Esse envelope lipídico é alvo do álcool gel 70% e dos sabões (agentes surfactantes) que possuem propriedades específicas para destruir o vírus. O álcool é um composto químico importante para higiene das mãos por apresentar em sua molécula ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-OH}$) uma parte polar, representada pela hidroxila (OH) e outra apolar, representada pela cadeia de hidrocarbonetos ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-}$). Como os lipídios são compostos apolares e sua solubilidade ocorre em moléculas de mesma polaridade, o envelope que reveste o material genético do vírus é solúvel na parte apolar do álcool.

Os sabões são sais que se formam pela reação de ácidos graxos, obtidos de gorduras vegetais e animais, com metais ou radicais básicos (sódio, potássio, amônia, dentre outros). Possuem uma estrutura molecular semelhante, com uma cadeia apolar formada por hidrocarbonetos, com afinidade por gorduras, e um extremo polar, contendo íons, que interagem com água. Assim, o sabão consegue interagir com o envelope viral já mencionado, permitindo com que o microrganismo perca a sua capacidade de se ligar às células, já que sem essa camada de lipídios, as proteínas presentes nessa estrutura não conseguem desempenhar seu papel. O Conselho Federal de Química ainda explica que essa propriedade está nos detergentes em geral, elimina outros patógenos, como bactérias, contribuindo para evitar qualquer tipo de infecção.

Portanto, para aquelas pessoas que não conseguiram adquirir o álcool em gel, os sabões possuem a mesma finalidade, servindo para o combate ao SARS-Cov-2, e com o benefício de serem mais acessíveis, tanto na oferta quanto no preço. O mais recomendado, portanto, é o uso da lavagem adequada com água e sabão quando o indivíduo estiver em casa, e caso precise sair, utilizar o álcool em gel nestes locais públicos. Dessa forma, além de zelar por sua saúde, você cuidará do outro, contribuindo para que todos possam adquirir os meios necessários a prevenção.

REFERÊNCIAS

GRAZIANO, M. U. et al. Eficácia da desinfecção com álcool 70%(p/v) de superfícies contaminadas sem limpeza prévia. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 21, n. 2, p. 618-623, 2013.

GERÓS, A. I. S. et al. Sabão, Detergentes e Glicerina. Universidade do Porto. Porto, 2012.

15 AUSÊNCIA DE ÁLCOOL 70%: COMO DESINFECTAR OBJETOS?

Luiz Gabriel Atanásio Dias

PhD. Letícia Carvalho Benitez

O álcool é um potente composto microbicida devido às suas propriedades de desinfecção, sendo uma substância amplamente utilizada para higiene das mãos e outras superfícies. Além disso, o álcool pode ser adquirido com baixo custo e é de fácil aplicação. A desinfecção é o processo no qual o álcool destrói ou impede o crescimento de micro-organismos na superfície aplicada através da desnaturação de proteínas e da remoção de lipídios que envolvem o patógeno. Porém, para que o álcool seja eficaz na sua ação, necessita ser diluído em água, pois o mesmo possui uma alta volatilidade, sendo rapidamente evaporado.

Quando realizada a mistura, a solução resultante contém uma menor volatilidade, evaporando mais lentamente e permanecendo por mais tempo na superfície aplicada. No entanto, a concentração das partes de álcool e água deve ser adequada, já que se a mistura contiver mais água do que álcool (exemplo: álcool 40%) a desinfecção será menor do que se utilizada uma maior quantidade de álcool. Do mesmo modo, se utilizar apenas álcool puro não ocorrerá adequadamente a antissepsia do local, já que a evaporação é rápida em temperatura ambiente. Assim, o recomendado é a concentração de 70%, na qual utiliza-se 70% de álcool e 30% de água. Então, nesta época em que o álcool 70% está cada vez mais indisponível para compras, qual conduta pode ser adotada?

A Organização Mundial da Saúde (OMS) divulgou em março deste ano um “Technical Brief” que norteia o enfrentamento à pandemia do novo coronavírus 2019. Este documento revela que a diluição de água sanitária em água potável é capaz de combater o vírus presente em superfícies. A diluição da água sanitária é realizada de uma forma bem acessível.

Primeiro, é necessário comprar a água sanitária com a concentração de princípio de cloro ativo entre 2 e 2,5%. Após isso, utiliza-se uma garrafa plástica de 1 litro, onde será adicionado um pouco de água potável e posteriormente 25 ml de água

sanitária. Por fim, se completa o volume da garrafa até atingir a capacidade total (1L) e agita-se bem para ocorrer a mistura da água sanitária com a água potável. Depois da solução pronta, o recipiente deve ser identificado e acondicionado em um local fresco, como o armário, sem exposição à luz do sol. O uso dessa solução pode ser realizado umedecendo um pano limpo na solução, ou colocando a solução em um borrifador para ser aplicado diretamente no local a ser higienizado, como mesas, chaves, maçanetas, entre outros.

Vale salientar que o uso dessa solução não é recomendado em celulares. A água sanitária possui ação sanificante porque o ácido hipocloroso, que é resultante da reação entre o hipoclorito de sódio (água sanitária) mais a água potável, ataca os aminoácidos das proteínas constituintes dos microrganismos. Esse ataque faz com que tais proteínas alterem a sua estrutura tridimensional e, como a estrutura de uma proteína está diretamente ligada à sua função, após ocorrer a alteração, essa biomolécula perde a sua função no microrganismo. Além disso, essa solução também é capaz de atuar sobre os lipídios presentes no envelope dos microrganismos, que são essenciais para a sua proteção e separação do meio externo. Uma vez destruído o envelope, o vírus perde a sua proteção e é, assim, eliminado.

Dessa forma, diante da escassez do álcool 70% é essencial o seu uso controlado, deixando-o apenas para a desinfecção das mãos e a água sanitária diluída, conforme recomendada pela OMS, utilizada para a antisepsia de outras superfícies como por exemplo maçanetas e chaves.

REFERÊNCIAS:

DOS SANTOS, A. A. M. Et al. Importância do álcool no controle de infecções nos serviços de saúde. **Rev. adm. saúde. p. 7-14, 2002.**

REIS, F. Orientação sobre o uso da água sanitária no combate ao coronavírus. 2020

Water, sanitation, hygiene and waste management for COVID-19: technical brief, 03. **World Health Organization.** 03 March 2020

16 ALGUMAS CONSIDERAÇÕES SOBRE A CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA.

Hélida Maravilha Dantas e Sousa Almeida

Dra. Rafaelle Cavalcante de Lira

Até o momento da realização dessa pesquisa, não há na literatura científica nenhum fármaco comprovadamente eficaz no tratamento da Covid-19, e a Organização Mundial da Saúde não reconhece nenhum medicamento ou vacina para essa infecção. Entre as substâncias que estão sendo testadas contra essa doença estão a cloroquina e hidroxicloroquina, e vem sendo motivo de grande questionamento e polêmica. A Cloroquina faz parte das 4-amino-quinolonas e é designada para o tratamento e profilaxia da malária, amebíase hepática, e pode ser usada adjunta ao corticosteroide em algumas doenças autoimunes como a artrite reumatoide, lúpus e sarcoidose.

Quando este fármaco é absorvido no intestino, liga-se moderadamente a proteínas plasmáticas, presentes no plasma sanguíneo, e sofre metabolismos das enzimas hepáticas CYP, gerando os metabólitos ativos desetilcloroquina e a bidesetilcloroquina. Sua ação em parasitas é a partir do aumento do pH em seus vacúolos digestivos, interferindo na sua capacidade de utilizar a hemoglobina da hemácia. No geral, os derivados 4-aminoquinolinas interferem na síntese de proteínas por inibir a polimerase do DNA e RNA. Sua atividade anti-inflamatória ainda não possui um mecanismo de ação conhecido, mas estudos *in vitro* identificaram uma inibição da quimiotaxia de leucócitos, eosinófilos e macrófagos. A hidroxicloroquina também é uma 4-aminoquinolina, utilizada no tratamento da malária, artrite, lúpus e porfiria. Sua farmacocinética e farmacodinâmica é semelhante à descrita anteriormente para a cloroquina, e seu metabólito é o N- desetil- hidroxicloroquina.

Pesquisas em laboratórios foram realizadas em células VERO infectadas pelo SARS-CoV-2, comparando esses dois fármacos, Yao e colaboradores (2020) revelou que a hidroxicloroquina apresenta maior potência, Liu et al., (2020) já sugerem o oposto. Estes autores ainda revelam que a sua atividade anti-SARS-CoV-2 justifica-se pelo bloqueio do seu transporte para os endolisossomos, impedindo assim a

liberação do genoma viral. Este trabalho ainda exalta que a hidroxicloroquina é mais segura que a cloroquina. Gauret et al., (2020) realizaram estudos com humanos, utilizando uma associação desses fármacos com um macrolídeo (grupo de antibióticos que possuem um anel de lactona que se ligam a um ou mais desoxi-glicóis). Esse estudo tratou 20 pacientes infectados divididos em grupos associados ou não com a azitromicina, ao final do estudo, 70% dos pacientes tratados apenas com a hidroxicloroquina apresentaram redução da carga viral. Já os indivíduos que utilizaram a combinação de fármacos apresentaram PCR negativo.

Como os estudos clínicos foram realizados com pequenas amostras não são considerados seguros para liberação terapêutica. Desta forma, é necessário novas pesquisas distintas que investiguem melhor os efeitos desses fármacos nessa infecção. Nesse cenário, a revista *The Lancet* publicou em maio de 2020 a primeira análise multinacional do uso de hidroxicloroquina ou cloroquina com ou sem um macrólido (azitromicina ou claritromicina) para o tratamento de COVID-19. Foram incluídos dados de 671 hospitais em seis continentes, de dezembro de 2019 a abril de 2020, os pacientes receberam o tratamento dentro de 48 horas após o diagnóstico por PCR, sendo divididos em 4 grupos: cloroquina isolada, cloroquina com macrólido, hidroxicloroquina isolada ou hidroxicloroquina com macrólido, sendo um total de 14.888 pacientes tratados e 81.144 no grupo controle. Esse estudo revelou que, comparada com o grupo controle, a mortalidade dos grupos tratados (4) foi superior, associados independentemente a um risco aumentado de mortalidade hospitalar, como também a um risco aumentado de arritmia ventricular durante a hospitalização.

Mehra et al., (2020) consideram que não foi possível confirmar um benefício da hidroxicloroquina ou cloroquina, associada ou não a um macrólido, nos resultados hospitalares do COVID-19. Os esquemas medicamentosos foram relacionados à diminuição da sobrevida hospitalar e a um aumento da frequência de arritmias ventriculares quando usado no tratamento do COVID-19. Apesar disso, esse estudo foi retirado pelos próprios autores devido à ausência de uma auditoria que comprove a veracidade das fontes primárias dos dados utilizados.

A OMS retirou esses medicamentos do protocolo de tratamento para a infecção. E mesmo dado toda a ambiguidade em relação aos resultados dos estudos, o uso desses fármacos ainda são considerados por alguns profissionais da saúde no Brasil. Viabilizando mais segurança no tratamento contra essa infecção, foi publicado

um consenso entre as Associação de Medicina Intensiva Brasileira, da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, expondo que não há indicação para nenhuma dessas intervenções farmacológicas no uso de rotina do tratamento, pois não apresentam efetividade e segurança comprovada.

REFERENCIAS

Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020.

Liu J, Cao, R., Xu, M. et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov*. 2020;6.

Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *www.thelancet.com* Published online May 22, 2020
DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6)

FALAVIGNA, Maicon et al . Diretrizes para o tratamento farmacológico da COVID-19. Consenso da Associação de Medicina Intensiva Brasileira, da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **Rev. bras. ter. intensiva**, São Paulo , v. 32, n. 2, p. 166-196, jun. 2020 . Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2020000200166&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 15 jul. 2020. Epub 13-Jul-2020. <https://doi.org/10.5935/0103-507x.20200039>.

17 IVERMECTINA X COVID-19

Maria Laryssa Monte da Silveira

Me. Raquel Fragoso Pereira Cavalcanti

Dr. Eder Almeida Freire

Ivermectina é um fármaco da classe dos antiparasitários utilizado no tratamento de verminoses. Este medicamento, quando administrado por via oral, apresenta boa absorção e atua nos nervos e células do agente parasitário. Nos últimos anos, pesquisas demonstraram que a ivermectina apresentou atividade antiviral *in vitro*, ou seja, em células isoladas fora do organismo vivo.

No estudo de Yang et al (2020) foi identificado que a molécula de ivermectina pode impedir a entrada de moléculas importantes para o processo de replicação de vírus no meio nuclear das células. Em exemplo, no caso do HIV, foi visto que a ivermectina inibe a entrada da integrase para o núcleo das células. Essa inibição foi justificada pela ação da ivermectina na proteína IMP α / β 1 (heterodímero α / β 1 da importina) que transporta a integrase, assim a ivermectina atua podendo dissociar-se o heterodímero pré-formado de IMP α / β 1 ou impedir a sua síntese.

Sabe-se que o agente responsável pela atual pandemia da COVID-19, é o SARS-CoV-2, um vírus de uma fita de RNA. Estudos sobre as proteínas do SARS-CoV revelou um papel potencial de IMP α / β 1 durante a infecção no transporte da proteína nucleocapsídeo SARS-CoV do citoplasma para o núcleo e o que poderia impactar a divisão da célula hospedeira. Segundo a investigação de Caly et al. (2020), foi sugerido que a capacidade inibitória da ivermectina no transporte nuclear poderia atuar contra o SARS-CoV-2. Logo foram divulgado os resultados de uma análise *in vitro* realizado em laboratório.

Para a avaliação do suposto efeito antiviral *in vitro* da ivermectina contra o SARS-CoV-2, os pesquisadores infectaram células com o SARS-CoV-2 e logo após foi adicionado a ivermectina. Em seguida foi realizado o método RT-PCR para avaliar a replicação viral. Durante as 24 horas, comparando com um controle (células infectadas sem ivermectina), foi visto uma redução de 93% do RNA viral nas amostras

que foram tratadas com ivermectina. E por fim, durante as 48 horas, esse efeito aumentou aproximadamente 5000 vezes na redução do RNA viral em amostras tratadas com ivermectina em comparação com as amostras do controle, indicando que o tratamento com ivermectina é eficaz na diminuição *in vitro* do material viral após 48 horas. Ao final desse experimento os cientistas deste estudo concluíram que a ivermectina se liga ao IMP α / β 1 e a desestabiliza, impedindo sua ligação a proteína viral e sua subsequente entrada no núcleo.

É válido salientar que este estudo foi realizado *in vitro*, ou seja, em meios fora dos sistemas vivos. Os próprios autores desse estudo salientaram que esses resultados mostram que a ivermectina teria atividade antiviral contra uma carga viral específica de isolado SARS-CoV-2 *in vitro*, porém necessita de estudos *in vivo* para aplicação do uso desse medicamento no tratamento da COVID-19.

Até hoje, não existe nenhum estudo *in vivo* que comprove qualquer benefício clínico com o uso da ivermectina em pacientes com o vírus SARS-CoV-2. O Ministério da Saúde relata que não é possível realizar recomendação terapêutica para o uso de ivermectina em pacientes com COVID-19. Dessa forma, a ivermectina precisa ser investigada com ensaios clínicos para avaliar sua eficácia e garantir a segurança do uso desse medicamento neste contexto clínico.

REFERÊNCIAS

Yang, Sundry N Y et al. "The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin α / β 1 heterodimer." *Antiviral research*, 104760. 2 Mar. 2020, doi:10.1016/j.antiviral.2020.104760

Caly, L., Druce, J.D., Catton, M.G., Jans, D.A., Wagstaff, K.M., The FDA approved-Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 *in vitro*, *Antiviral Research*, [https:// doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787](https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787)

18 ANTICOAGULANTE É UMA ALTERNATIVA CONTRA A INFECÇÃO PELO NOVO CORONAVÍRUS?

Maria Laryssa Monte da Silveira

Me. Raquel Fragoso Pereira Cavalcanti

Dr. Eder Almeida Freire

Em estudos recentes sobre a COVID-19, houve relatos de hipercoagulabilidade em pacientes que apresentavam quadros de infecção graves. Nesse contexto, nos últimos meses vem sendo enfatizado a importância da terapia com anticoagulante em pacientes críticos. Um dos estudos foi realizado no hospital de Tongji em Wuhan (China), entre janeiro e fevereiro de 2020, o qual apresentava uma redução da taxa de mortalidade em pacientes com a COVID-19 em estado crítico e que foram submetidos ao tratamento com o anticoagulante heparina de baixo peso molecular.

Mas antes de saber se é uma terapêutica segura para ser implementada, vamos entender melhor como surgiu a ideia entre os pesquisadores em utilizar anticoagulantes nos pacientes com a COVID-19 e que apresentavam quadros de hipercoagulabilidade. Sabe-se que o SARS-CoV-2 tem acesso ao meio celular por meio do receptor da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA 2), situado nos alvéolos pulmonares. A doença é considerada grave quando a resposta imune inflamatória é intensa. Algumas necrópsias evidenciam vários danos alveolares, incluindo trombose na microcirculação pulmonar. Além disso, também foi relatado que em pacientes graves houve uma elevação dos níveis de citocinas pró-inflamatórias, principalmente as interleucinas 1 e 6 (IL-1 e IL-6), Fator de Necrose Tumoral (TNF) e interferon- γ (IFN- γ) na corrente sanguínea.

Os especialistas destacam a questão da hipercoagulabilidade na fisiopatologia da doença pelos seus achados clínicos e algumas análises em estudos, mediante a elevação progressiva do dímero-D em estados graves do processo infeccioso. O dímero-D é produzido durante a degradação da fibrina. Quando a doença evolui para a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) os níveis do dímero-D são expressivamente elevados.

Nos pacientes com a infecção, a exacerbada resposta inflamatória sistêmica pode gerar lesão endotelial, aumento da trombina e diminuição da fibrinólise endógena. Nesse estágio pró-trombótico, ocorre o que é denominado Coagulopatia Induzida pela Sepse (SIC), precedendo a Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD). Com base no estudo de Nascimento et al. (2020), as citocinas inflamatórias é um dos fatores responsáveis por mediar o distúrbio da coagulação na sepse e que ocorre uma interação cruzada em ambos os processos de inflamação e coagulação, sendo a inflamação responsável por ativar a coagulação e ocasionar um *feedback* positivo no processo inflamatório.

O sistema plaquetário pode ser ativado por mediadores pró-inflamatórios: o fator ativador de plaquetas e a trombina. As plaquetas possuem um papel importante no desencadeamento de anormalidades da coagulação na sepse. Além disso, ao ser ativadas as plaquetas poderão estimular a produção de fibrina. Todos esses processos contribuem para uma disfunção do sistema de coagulação, que fisiologicamente é regulado pelo sistema antitrombina, o sistema ativado da proteína C e o inibidor da via do fator tecidual. Essas três vias citadas estão em disfunção em pacientes que apresentam sepse.

Com base no estudo de Nascimento et al. (2020) o uso de anticoagulantes no tratamento de pacientes com COVID-19 em estado grave, que apresentam sinais de SIC, com elevação do Dímero-D e apresentam biomarcadores que possam agravar ainda mais a situação, em ausência de contraindicações à anticoagulação, pode ser uma forma de tratamento. Porém, medidas de cuidados devem ser tomadas após tal escolha terapêutica. Antes de tudo, é importante a implementação de protocolos rígidos para a melhor segurança dos submetidos à essa forma de tratamento e assim evitar os efeitos adversos que possam surgir com intervenções imediatas.

O estudo de Savioli e Rocha (2020) mostra que quadros de hipercoagulabilidade em pacientes com a COVID-19 apresenta perfis distintos. Alguns pacientes poderão apresentar quadros complexos de hipercoagulação devido diferentes causas, seja diante de uma resposta inflamatória, uma comorbidade, o uso de um ventilador mecânico ou oxigenação por membrana extracorpórea e até mesmo por está imobilizado. O ideal é realizar nesses pacientes uma melhor forma de examiná-los, e assim, analisar os riscos para o desencadeamento de um tromboembolismo.

Mesmo que existam estudos clínicos que sugerem esse agravamento mediante a hipercoagulabilidade em pacientes com a COVID-19, até o momento, os dados oficiais disponíveis na literatura não são suficientes para que possam sustentar que o uso de anticoagulantes seja um tratamento benéfico para esses pacientes. O que é indicado, no momento, é que sejam realizados mais pesquisas e testes-que abordem esse contexto para assim obter um maior entendimento e uma maior segurança na terapêutica com anticoagulantes em diversos perfis de coagulopatia em pacientes com o quadro grave da COVID-19.

REFERÊNCIAS

NASCIMENTO, J. H. P. et al. COVID-19 e Estado de Hipercoagulabilidade: Uma Nova Perspectiva Terapêutica. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 114, n. 5, p. 829-833, May 2020. Disponível em:

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2020000600829&lng=en&nrm=iso>.

SAVIOLI, F.; ROCHA, L. L. Perfil de coagulação em pacientes com COVID-19 grave: o que sabemos até aqui? **Rev. bras. ter. intensiva**, São Paulo, v. 32, n. 2, p. 197-199, June 2020. Disponível em:

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2020000200197&lng=en&nrm=iso>.

Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094-1099. doi:10.1111/jth.14817

19 TERAPIA COM PLASMA

Luiz Gabriel Atanásio Dias

Me. Raquel Fragoso Pereira Cavalcanti

É notável o aumento do número de casos de infecções pelo novo Coronavírus causador da COVID-19 no Brasil. Somado a isso, existe o agravante de que não há, ainda, nenhuma vacina ou medicamento disponível para o combate dessa doença. Porém, inúmeros estudos estão sendo realizados, no Brasil e no mundo, analisando a eficácia de substâncias e métodos para o combate da COVID-19, entre eles a terapia com o plasma convalescente.

O plasma é a porção acelular do sangue e pode ser obtido por meio do mecanismo de centrifugação, o qual separa a parte líquida do sangue da porção celular (leucócitos, plaquetas e hemácias). O plasma é composto por água, lipídios, carboidratos e proteínas como a albumina, fatores de coagulação sanguínea e imunoglobulinas (Ig). Ig são proteínas produzidas pelo sistema imunológico para o combate de invasores como bactérias e vírus. Ou seja, quando um microrganismo não-próprio, como o Coronavírus, invade um organismo ele será combatido pelas células do sistema imunológico e com isso, ocorre a produção destas moléculas específicas contra o vírus, também chamadas de anticorpos. Portanto, a terapia com plasma pode ser um potencial tratamento contra a COVID-19. Esse tipo de tratamento é considerado um processo de imunidade passiva, já que os anticorpos estão disponíveis no plasma e serão apenas administrados no paciente, diferente da vacina que é o vírus atenuado ou inativado, injetado no indivíduo para que o seu sistema imune produza anticorpos contra esse vírus, sendo dessa forma uma terapia ativa.

Estudos experimentais como o de Casadevall, et al. (2020) e Chen, L et al. (2020) demonstram a melhora dos sintomas e a diminuição da carga viral no organismo dos pacientes infectados pelo SARS-COV-2 (Coronavirus relacionado a Síndrome Respiratória Aguda Grave); o primeiro foi desenvolvido pela FDA (*Food and Drug Administration*). Entretanto, ainda é considerado um estudo inicial experimental pela falta de comprovação da eficácia desse tratamento específico, ou seja, os estudos ainda precisam ser aprimorados para poder ser usado como um tratamento

legal para a COVID-19. A ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) lançou uma nota técnica (nº 19/2020) a respeito do uso do plasma convalescente para o tratamento da doença, apoiando e monitorando, juntamente com o Ministério da Saúde os estudos realizados pelas instituições filantrópicas e universidades federais sobre o plasma, considerando os estudos já realizados e a necessidade de uma comprovação mais assertiva do uso desse tratamento.

Denizar Vianna, médico e secretário de ciência, tecnologia e insumos estratégicos do Ministério da Saúde (MS) em uma nota publicada no site do MS, afirmou que não é um procedimento simples. Para que possa ocorrer a aplicação do plasma deve-se observar o melhor doador e o melhor receptor, junto a qualidade do plasma, para que não possam ocorrer danos ao paciente. Esse estudo é realizado por vários centros de pesquisas, com pacientes aleatórios e espalhados por todo o território para verificar a segurança e a eficácia do tratamento. A população usada para o teste é composta por 400 pessoas, em que metade recebe a aplicação do plasma convalescente e a outra parte não receberá. O procedimento será acompanhado por um período de três meses e a partir do resultado desses estudos poderá ser criado um protocolo de assistência para o uso desse método nos centros de saúde.

Dessa forma, havendo uma comprovação e um protocolo sobre essa medida, o uso do plasma sanguíneo pode ser uma alternativa para o tratamento da doença originária do SARS-COV -2.

REFERÊNCIAS:

Aspectos regulatórios do uso de plasma de doador convalescente para o tratamento da COVID-19. **Nota técnica Nº19/2020. ANVISA.** 2020.

CHEN, L. Et al. Plasma convalescente como uma terapia potencial para COVID-19. **Revista The Lancet V. 20, p. 238-400,** 2020.

CASADEVALL, A. e PIROFSKI, L. A opção de soro convalescente para conter COVID-19. **The Journal of Clinical Investigation,** 2020.

Recomendações investigacional para o plasma convalescente COVID-19. **Food and Drug Administration,** 2020. Guia para uso de hemocomponentes. **Ministério da Saúde.** Brasília, 2010.

20 DEXAMETASONA: ALTERNATIVA MEDICAMENTOSA CONTRA O NOVO CORONAVÍRUS?

Hélida Maravilha Dantas e Sousa Almeida

Dra. Rafaelle Cavalcante de Lira

A busca por tratamentos medicamentosos que auxiliem no combate à doença infectocontagiosa Covid-19 vem ocorrendo em todo o mundo. Em março de 2020 foi estabelecido o ensaio randomizado RECOVERY (Randomized Evaluation of COVID-19 thERapY), com o objetivo de testar uma gama de tratamentos potenciais contra o novo Coronavírus, reunindo mais de 11.500 inscritos em mais de 175 hospitais no Reino Unido.

O protocolo envolve os seguintes tratamentos: antivirais Lopinavir-Ritonavir; Hidroxicloroquina; antibiótico Azitromicina; anti-inflamatório Tocilizumab; plasma convalescente e Dexametasona em baixas doses. Este último é um corticosteroide, substância lipofílica derivada de esteroides, que possui diversas funções e efeitos sistêmicos, sendo utilizados em vários processos patológicos como: alergias, reumatismos, edemas, devido sua potente ação anti-inflamatória e imunossupressora. Por isso, o seu uso só deve ocorrer sob prescrição médica, sendo geralmente indicada em casos mais graves ou crônicos.

Os testes com este medicamento ocorreram com 2.104 pacientes que receberam 6mg, uma vez ao dia durante dez dias, de dexametasona por via oral ou intravenosa. Esses indivíduos foram comparados com 4.321 pessoas que receberam tratamento usual, sem este corticosteroide. A dexametasona reduziu 17% da mortalidade dos pacientes, diminuindo um terço dos óbitos em pacientes com ventilador pulmonar e um quinto naqueles que receberam apenas o suporte de oxigênio, sem o uso desse aparelho mecânico. Os pesquisadores concluíram que pode ser evitada 1 morte em, 8 pacientes ventilados ou em 25 pacientes que requerem apenas oxigênio.

Esses resultados apresentam grande importância para a saúde pública. O professor Peter Horby, um dos investigadores líderes do RECOVERY, exalta isso, indicando que o benefício de sobrevivência é grande e claro, e “a dexametasona deve

agora se tornar o tratamento padrão para esses pacientes”, especialmente por ser barata e disponível. Martin Landray, outro professor líder do estudo declarou que este é o primeiro tratamento que demonstrou resultados de redução dos óbitos entre pacientes com complicações respiratórias graves, “que está instantaneamente disponível e acessível em todo o mundo”.

Entretanto, essa pesquisa ainda alerta que esse tratamento não apresentou benefícios entre os pacientes que não necessitaram de nenhum tipo de suporte respiratório. A dexametasona não deve ser usada sem prescrição médica, como forma de prevenção ou mesmo nos casos leves do Covid-19. Visto que, além de não existir comprovações científicas para tais indicações, o medicamento consumido indevidamente pode ocasionar danos ao organismo, como hipertensão arterial e hiperglicemia.

REFERÊNCIAS

UNIVERSITY OF OXFORD (United Kingdom). RECOVERY. Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalised patients with severe respiratory complications of COVID-19. In: UNIVERSITY OF OXFORD (Reino Unido). RECOVERY. **RECOVERY: Randomised Evaluation of COVid-19 Therapy**. Nuffield Department of Population Health, 16 jun. 2020. Disponível em: <https://www.recoverytrial.net/news/low-cost-dexamethasone-reduces-death-by-up-to-one-third-in-hospitalised-patients-with-severe-respiratory-complications-of-covid-19>. Acesso em: 19 ago. 2020.

21 A FITOTERAPIA NA PANDEMIA DA COVID-19

David de Oliveira Medeiros

PhD. Letícia Carvalho Benitez

A Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou, em março de 2020, situação de pandemia frente ao surto do novo vírus da Família Coronaviridae. Sars-CoV-2 é o vírus responsável por causar a doença da Covid-19. A principal problemática emergente no combate ao novo coronavírus é a ausência de medicamentos ou vacinas altamente eficazes que apresentem comprovação científica para o tratamento ou prevenção da doença.

Devido à ausência de medicamentos para Covid-19, a busca por produtos naturais que possam auxiliar na prevenção ou tratamento apresentou um aumento considerável desde o início da pandemia. A exemplo, a procura pelo xarope de Cupim foi triplicada, decorrente do fato que este produto é utilizado no tratamento de algumas doenças que afetam vias respiratórias, tal como asma, bronquite e tuberculose (ZAFRA; LASMAR; RIVAS, 2020).

Assim como outras doenças respiratórias, a Covid-19 afeta, principalmente, o pulmão. O foco principal do vírus são as células nasais e pulmonares, apresentando maior afinidade com os pneumócitos do tipo II. Após infecção, o indivíduo pode apresentar inflamação nas mucosas, danificando os alvéolos e as vesículas pulmonares, ocasionando, assim, dificuldade para respirar, além de febre e tosse seca.

Devido suas similaridades sintomatológicas com outras doenças que afetam as vias respiratórias, a busca por fitoterápicos que amenizem os possíveis sintomas da Covid-19 foi acentuadamente elevada. Segundo Barbosa e Lima (2020), os principais fitoterápicos utilizados e buscados no mercado são aqueles com propriedades antioxidantes, decorrente de auxiliarem na redução da infecção dos pulmões.

Neste contexto, a fitoterapia passa a exercer um importante papel no auxílio ao combate da Covid-19. Os fitoterápicos, também chamados de produtos de origem natural, apresentam uma série de benefícios frente aos principais sintomas da doença. Segundo os dados obtidos por Zafra, Lasmar e Rivas (2020), 52% dos 105

entrevistados em sua pesquisa afirmaram que utilizaram remédios caseiros ao apresentarem sintomas típicos de Covid-19.

O uso de plantas para aliviar sintomas relacionados às doenças respiratórias integra uma das vertentes mais amplas do conhecimento empírico, a medicinal caseira, também conhecidas em algumas regiões como “medicina alternativa”. A diversidade de plantas utilizada é enorme, recorrentemente a espécie *Baccharis dracunculifolia*, também conhecida como Alecrim-do-campo ou Vassourinha-verde, é utilizada em chás por portadores de asma, decorrente das suas propriedades antiasmática e expectorante, podendo também auxiliar no tratamento de pacientes infectados pelo Sars-CoV-2.

Algumas das principais plantas utilizadas na sintomatologia típica da Covid-19 são: *Verbena sp*, *Chuquiraga lessing*, *Piper elongatum* e *Ephedra americana*, auxiliando no alívio da febre, atividade imunomoduladora e atividade imunoestimulante, respectivamente (YUPANQUI; LIZANA, 2020). Além disso, a *Malva sylvestris*, conhecida popularmente como “Malva” é recorrente no uso doméstico por apresentar potencial para aliviar irritação das mucosas, assim como algumas espécies do gênero *Eucalyptus* que apresentam atividade expectorante devido a presença de substâncias, em especial metabólitos secundários, capazes de dilatar os brônquios.

No entanto, é fundamental destacar e enfatizar que os conhecimentos técnicos, que vão desde o preparo para fins terapêuticos, indicações, cuidados e dosagem, e conhecimentos sobre a percepção quanto à relação saúde-doença são imprescindíveis.

REFERÊNCIAS

DA SILVA BARBOSA, Anne Karynne; LIMA, Wenna Lúcia. Aspectos nutricionais de fitoterápicos e seus efeitos sobre a prevenção de COVID-19 no Brasil. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 7, p. e849974940-e849974940, 2020.

MAFRA, Rosana Zau; LASMAR, Dimas José; RIVAS, Alexandre Almir. O CONSUMO DE REMÉDIOS CASEIROS DURANTE A PANDEMIA DO COVID19 E A EVIDÊNCIA DA BIOECONOMIA. **NOTA TÉCNICA DEA/UFAM**, v. 1, n. 7, 2020.

YUPANQUI, Walter Wilfredo Ochoa; LIZANA, Maritza Rodríguez. Fitoterapia altoandina como potencial ante la COVID-19. **Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas**, v. 39, n. 4, 2020.

22 POTENCIAL DOS METABÓLITOS SECUNDÁRIOS CONTRA O SARS-COV-2

David de Oliveira Medeiros

PhD. Letícia Carvalho Benitez

Os metabólitos secundários, também chamados de fitoquímicos, constituem um grupo de biomoléculas orgânicas de origem vegetal. Diferentemente dos produtos do metabolismo primário que atuam no crescimento e desenvolvimento vegetal, os fitoquímicos se relacionam com o metabolismo secundário da planta, atuando, frequentemente, na defesa química contra ataques de herbivoria, fungos, bactérias e vírus.

Os fitoquímicos contam com uma gama diversificada de biomoléculas, sua divisão básica consiste em: (1) grupos que apresentam um nitrogênio em sua estrutura molecular, assim como os alcaloides; (2) terpenoides, nomeados de acordo com o número de unidades isoprenos que contêm, a exemplo do hormônio giberelina; (3) compostos polifenólicos, tal como os flavonoides e os taninos.

A ausência de medicamentos viáveis no combate a Covid-19 acentuou o uso e a importância da Medicina Tradicional (MT), a qual utiliza compostos de origem natural para combater uma série de enfermidades, como infecções bacterianas, fúngicas e virais. Neste sentido, novos estudos com ênfase em analisar o potencial dessas biomoléculas vegetais na inibição do vírus SaRS-CoV-2 tem recebido notoriedade.

Até o presente momento dessa pesquisa, a literatura disponível acerca do potencial antiviral dos metabólitos secundários contra o SaRS-CoV-2 é extremamente escassa, carecendo principalmente de estudos *in silico*, *in vitro* e *in vivo*. Portanto, será dada ênfase em fitoquímicos que já apresentam comprovada atividade inibitória contra outros vírus, exemplificando seu mecanismo de inibição viral e, conseqüentemente, como podem apresentar eficiência na inibição do SaRS-CoV-2.

Da Silva Neto et al. (2020), ressaltou em sua pesquisa que as saponinas são fitoquímicos que apresentam uma série de atividades biológicas que podem ser eficazes no combate ao SaRS-CoV-2, principalmente devido a capacidade que essas moléculas apresentam de inibir a produção do capsídeo viral, a replicação viral, o processo de infecção viral e pela capacidade de realizarem alterações

conformacionais na membrana celular de diversos organismos virais, comprometendo, assim, sua fluidez.

O modo operante dos fitoquímicos consiste, essencialmente, no potencial de agir especificamente em algum constituinte viral, em especial nas proteínas, no envelope de membrana ou nos ácidos nucleicos (WINK, 2020). Nessa perspectiva, analisando o potencial de produtos naturais no tratamento de pacientes infectados pelo Covid-19, Yang et al. (2020), ressaltou o potencial que os alcaloides tetrandrina e cefarantina podem apresentar contra o SaRS-CoV-2, uma vez que se descobriu que são capazes de inibir a síntese da proteína do nucleocapsídeo do SaRS-CoV-1. Vale ressaltar que essa proteína é a mais abundante no SaRS-CoV-2 e sua inibição comprometeria todas as atividades biológicas do vírus.

Os compostos polifenólicos apresentam maior eficácia antiviral quando comparados com outros fitoquímicos, decorrente de suas propriedades químicas. Os polifenóis já possuem um histórico de eficácia contra outros tipos de coronavírus, posto que são capazes de inibir vias de sinalização celular e a ação de enzimas proteases (BHUIYAN et al., 2020).

Analisando o potencial antiviral dos alcaloides tetrandrina cefarantina, Kim et al. (2020), utilizou o Coronavírus Humano OC43 (HCoV-OC43) em seus testes. Os resultados demonstram que os fitoquímicos utilizados foram capazes de inibir o processo de infecção viral em células MRC-5, demonstrando o potencial de prevenção e tratamento que essas moléculas apresentam frente o HCoV-OC43. Novos testes *in vitro* podem demonstrar a eficácia destes fitoquímicos na inibição do Sars-CoV-2, considerando que foram capazes de inibir duas espécies diferentes de vírus da Família Coronaviridae.

Os taninos são compostos polifenólicos também conhecidos por sua atividade antimicrobiana, demonstrando resultados satisfatório na inibição de fungos, bactérias e vírus. Devido ao seu caráter polar, são capazes de realizar uma série de ligações químicas com outros compostos, formando complexos e inibindo a ação de determinadas enzimas essenciais para o funcionamento das atividades biológicas dos microrganismos. Em testes *in vitro*, observou-se que os taninos foram capazes de inibir o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV-1) através da formação de complexos proteicos, inibindo a ação de proteínas virais essenciais para o processo de infecção.

Os fitoquímicos ainda apresentam outros grupos, com diferentes estruturas químicas e modos operantes contra o processo de infecção viral, podendo agir

diretamente na membrana celular, inibindo vias celulares ou enzimas essenciais. A ausência de drogas eficazes contra a Covid-19 ressalta a importância em analisar *in vitro* e *in vivo* o potencial antiviral de outros metabólitos secundários frente o SaRS-CoV-2, utilizando-os conjugados com outros medicamentos, aumentando sua eficácia e fornecendo novas opções que possam auxiliar no tratamento de Covid-19.

REFERÊNCIAS

BHUIYAN, Farhana Rumzum et al. Plants Metabolites: Possibility of Natural Therapeutics Against the COVID-19 Pandemic. **Frontiers in Medicine**, v. 7, p. 444, 2020.

KIM, Dong Eon et al. Natural bis-benzylisoquinoline alkaloids-tetrandrine, fangchinoline, and cepharanthine, inhibit human coronavirus OC43 infection of MRC-5 human lung cells. **Biomolecules**, v. 9, n. 11, p. 696, 2019.

SILVA NETO, Irineu Ferreira. POSSÍVEIS ALVOS ANTIVIRAIS DAS SAPONINAS FRENTE A COVID-19. *In*: SOUZA E SOUZA, Luís Paulo. **COVID-19 NO BRASIL: OS MÚLTIPLOS OLHARES DA CIÊNCIA PARA COMPREENSÃO E FORMAS DE ENFRENTAMENTO**. Ponta Grossa, PR: Atena, 2020. p. 131-145.

WINK, Michael. Potential of DNA Intercalating Alkaloids and Other Plant Secondary Metabolites against SARS-CoV-2 Causing COVID-19. **Diversity**, v. 12, n. 5, p. 175, 2020.

YANG, Yang et al. Traditional Chinese medicine in the treatment of patients infected with 2019-new coronavirus (SARS-CoV-2): a review and perspective. **International journal of biological sciences**, v. 16, n. 10, p. 1708, 2020.

23 POTENCIAL FARMACÓLOGICO DA FAMÍLIA MORINGACEAE

David de Oliveira Medeiros

PhD. Letícia Carvalho Benitez

Com o surgimento da nova pandemia de Covid-19, doença ocasionada pelo vírus SaRS-CoV-2 da Família Coronaviridae, observou-se um crescimento demasiadamente atenuado na busca por tratamentos alternativos presentes em técnicas típicas da Medicina Tradicional. Também conhecida popularmente como fitoterapia, essa área da ciência ocupa-se com pesquisas acerca dos benefícios proporcionados por tratamentos que utilizem produtos naturais, em especial plantas, verificando o potencial farmacológico que cada espécie apresenta frente determinado microrganismo.

A utilização de espécies vegetais para a extração de biomoléculas com atividade farmacológica é amplamente explorada pela ciência. A espécie *Papaver somniferum* apresenta atividade farmacológica excepcional, decorrente de ser fonte de diversas substâncias, em especial os opiáceos naturais, sendo o mais conhecido a morfina, um fármaco com efeito analgésico amplamente utilizado pelo mercado.

Neste sentido, somado a ineficácia de qualquer fármaco atual na prevenção ou tratamento de Covid-19, torna-se necessário a busca por métodos alternativos que sejam eficazes, em excepcional o estudo do potencial antimicrobiano, com ênfase na atividade antiviral de espécies vegetais que apresentem efeitos positivos na inibição de outros organismos virais.

Moringaceae constitui uma ampla família de plantas pertencentes a ordem Brassicales. Conhecidas por apresentarem diversas atividades farmacológicas que são benéficas ao ser humano, destacam-se as atividades anti-inflamatória, antifúngica, antidiurética, antitumoral, antibacteriana e antiviral. Os membros dessa família apresentam uma grande quantidade de metabólitos secundário, os quais são responsáveis pelas funções biológicas destacadas anteriormente.

Chollom et al. (2012), investigou o potencial antiviral do extrato aquoso de sementes de *Moringa oleífera* frente o Newcastle Disease Virus (NDV) com a utilização de estudos in ovo, técnica que utiliza embriões presentes em ovos de

galinha para a proliferação de microrganismos. Após o período de incubação e verificação da eficácia do extrato, concluiu-se que as sementes de *Moringa oleífera* possuem propriedades antivirais, considerando-se que houve inibição total do crescimento viral nas concentrações de 100, 200 e 250 mg ml⁻¹ do extrato.

Similarmente, as sementes da espécie *Moringa peregrina* também apresentam atividade antiviral satisfatória, uma vez que foram capazes de inibir o crescimento de Herpes Simplex Virus (HSV) em concentrações de 50-100 e 500-1000 µg ml⁻¹, sendo atribuída sua atividade antiviral devido, principalmente, a presença de ácidos graxos (SOLTAN; ZAKI, 2009).

A presença de compostos com atividade biológica não é exclusividade dos tecidos presentes nas sementes dos membros da Família Moringaceae, os demais tecidos vegetais também apresentam uma variedade de metabólitos secundários. Com base em análises fitoquímicas, foi verificado que os tecidos de *Moringa oleífera* contam com uma larga distribuição de flavonoides, alcaloides, cumarinas, glicosídeos, compostos fenólicos, taninos, esteroides e terpenoides (KORUTHU et al., 2011; PATEL, N. et al., 2014).

Portanto, considerando-se a presença de uma ampla diversidade de metabólitos secundários nos mais diversos tecidos de determinados membros da família *Moringaceae*, com foco na espécie *Moringa oleífera*, torna-se um forte sinal de potencial farmacológico. Além disso, os membros da Família Moringaceae já possuem histórico de atividade antiviral, sendo de extrema viabilidade e importância novos estudos que visem mensurar o potencial de inibição dessas espécies frente o SaRS-CoV-2, o que pode resultar no desenvolvimento de novos fármacos que sejam eficazes no combate da Covid-19.

REFERÊNCIAS

CHOLLOM, S. C. et al. Investigation of aqueous extract of *Moringa oleifera* lam seed for antiviral activity against newcastle disease virus in ovo. **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 6, n. 22, p. 3870-3875, 2012.

KORUTHU *et al.* ANTIBACTERIAL EVALUATION, REDUCING POWER ASSAY AND PHYTOCHEMICAL SCREENING OF MORINGA OLEIFERA LEAF EXTRACTS: EFFECT OF SOLVENT POLARITY. **International Journal Of Pharmaceutical Sciences And Research**, v. 2, n. 11, p. 2991-2995, 1 nov. 2011. [http://dx.doi.org/10.13040/ijpsr.0975-8232.2\(11\).2991-95](http://dx.doi.org/10.13040/ijpsr.0975-8232.2(11).2991-95).

PATEL, N. *et al.* PHYTOCHEMICAL ANALYSIS AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF MORINGA OLEIFERA. **International Journal Of Medicine And Pharmaceutical Sciences**, v. 4, p. 29-36. abr. 2014.

SOLTAN, Maha Mohamed; ZAKI, Adel Kamal. Antiviral screening of forty-two Egyptian medicinal plants. **Journal of ethnopharmacology**, v. 126, n. 1, p. 102-107, 2009.

24 CARACTERÍSTICAS DAS PRINCIPAIS VACINAS EM ESTUDO CONTRA O CORONAVÍRUS

Luis Felipe Marqueze

Dr. Eder Almeida Freire

Em decorrência de um esforço global, a corrida para a criação/produção da vacina da COVID-19 é a mais rápida da história. De acordo com a OMS, em 19 de outubro de 2020, estimava-se que haviam cerca de 50 vacinas em “clinical trials” com status mais avançados e próximas da aprovação. O responsável pelo setor de imunização do Instituto Nacional da Saúde estima que ainda no 1º semestre de 2021 a população do Estados Unidos da América seja completamente imunizada.

Outro fato de extrema relevância é a pesquisa básica, junto à clínica, que fez esforços enormes pelo mundo com um objetivo em comum, a cura. Apenas no buscador PubMed Central existem mais de 116.000 artigos publicados sobre o assunto. Os tipos de imunoterapia possíveis são diversos e, de forma geral, quase todos foram testados e analisados. Diante disso, um que recebe destaque em território nacional é a vacina CoronaVac (Sinovac Biotech e o Instituto Butantã) elaborada pelo Instituto de Produtos Biológicos de Wuhan, a farmacêutica Sinopharm. A especificidade dessa vacina é dependente de algumas variáveis principais, as quais incluem a seleção do antígeno, o tipo de vacina e a rota da vacinação e regime, descritas a seguir:

Seleção do antígeno: a estrutura viral proteica é composta pela proteína S (spike), N (nucleocapsid), M (matrix) e E (envelope). O nucleocapsídeo (N) reveste o grande genoma de RNA de fitas positivas (M) que, por sua vez, está envolto em um envelope (E) lipídico derivado da membrana celular hospedeira. A proteína objetivada nas imunoterapias é a S que é capaz de neutralizar o vírus e evitar sua replicação. Logo, a maioria das vacinas possuem, ao menos, fragmentos dessa proteína alvo.

As vacinas, generalizando, possuem dois componentes essenciais, o antígeno alvo, gerado pelo receptor da vacina e um padrão molecular específico (DAMP -

damage-associated molecular pattern) que, por sua vez, ativa o sistema imune do hospedeiro. Outra variável de destaque quando o assunto é vacinação em massa é a via de administração. Normalmente, opta-se pela via de maior eficácia, devendo ser levada em consideração a forma de infecção (descrito em capítulos anteriores), otimização da neutralização dos anticorpos e indução da resposta imune inata e adaptativa. A via parenteral induz de forma eficaz Imunoglobulinas G (IgG) na mucosa do trato respiratório, porém mostra-se ineficaz para a indução de IgA e células T de memória residente (TRM). Em comparação com a via mucosa do trato respiratório, esta possui capacidade indutora das células TRM e imunização mediada por macrófago.

De maneira geral, os tipos de vacinas são subdivididos em seis grandes tipos: vírus vivo atenuado, de vetor viral recombinantes, vírus inativo, subunidades proteicas, partículas semelhantes a vírus e baseada em ácidos nucleicos (DNA ou mRNA). Dentre esses tipos destacam-se dois, em especial, para a imunização contra o vírus SARS-Cov2, o de vetor viral recombinante e o vírus inativo. A vacina do vetor viral recombinante é produzida a partir de uma estrutura viral deficiente em replicação e objetiva expressar antígenos derivados do patógeno alvo. Anteriormente, a vacina contra o ebola foi confeccionada desta forma.

A vacina de vírus inativo, química ou fisicamente, possui amplo sucesso em outras patologias, são biosseguras e expressam uma ampla gama de antígenos virais nativos incluindo antígenos de superfície com epitopos que podem induzir respostas de anticorpos dependentes de conformação. A diferença prática dos dois subtipos é a necessidade de múltiplas vacinas, quando falamos de não viral, além de uma possível dose adjuvante repetida após determinado tempo, já a vacina viral tende a ser uma única dose sem prazo de "validade". Sendo assim, é possível perceber que cada vacina tem sua tecnologia, suas vantagens e desvantagens com relação à indução de respostas imunes, custo, capacidade de manufatura, biossegurança e uso humano.

Diante do exposto, o que temos hoje são diferentes formas de atingir um objetivo comum, que é a vacinação em massa. O mais prudente é confiar nos processos meticulosos que as vacinas em "trials" são submetidas e não poupar esforços para que esse processo seja o mais rápido possível. O fato é que diferentes vacinas foram provadas eficazes e o próximo passo é para que cada nação viabilize

as doses a partir de uma logística espacial, prioritária e economicamente viável para que o quanto antes possa se dar um ponto final nessa pandemia.

REFERENCIAS

BIERNATH, André. Coronavírus: os quatro tipos de vacina contra covid-19 e o que falta para ficarem prontas. **BBC News**, São Paulo, p. S/N, 21 out. 2020. Disponível em: <https://www.bbc.com/portuguese/geral-54625341>. Acesso em: 14 dez. 2020.

JEYANATHAN, M. et al. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. **Nature Reviews Immunology**, v. 2, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41577-020-00434-6>>.

KAUR, S. P.; GUPTA, V. COVID-19 Vaccine: A comprehensive status report. n. January, 2020.

MOORE, J. P.; KLASSE, P. J. COVID-19 Vaccines: “Warp Speed” Needs Mind Melds, Not Warped Minds. **Journal of Virology**, v. 94, n. 17, p. 1–32, 2020.

RABAAN, A. A. et al. SARS-CoV-2/COVID-19 and advances in developing potential therapeutics and vaccines to counter this emerging pandemic. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**, v. 19, n. 1, p. 1–37, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s12941-020-00384-w>>.

REGO, G. N. A. et al. **Current clinical trials protocols and the global effort for immunization against sars-cov-2**. [s.l: s.n.].v. 8